



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Instituto de Fisiología

Efectos del ruido eléctrico aplicado en la corteza cerebral sobre la amplitud de los potenciales provocados somatosensoriales y auditivos en la rata: estudio *in vivo* e *in vitro*.

Tesis que para obtener el grado de Maestro en Ciencias Fisiológicas presenta:

Ing. Biónico Gerardo Castro Islas

Director de Tesis:

Dr. Elías Manjarrez López

Codirector de Tesis:

Dr. Jorge Luis V. Flores Hernández

Comité tutorial:

Dr. Gonzalo Flores Álvarez

Dr. Julián Torres Jácome

Dr. José Ramón Eguibar Cuenca

Noviembre, 2017



Instituto de Fisiología

Copyright ©2017 por Gerardo Castro Islas. Todos los derechos reservados.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el otorgamiento de la beca durante el periodo 2015-2017

Agradecimientos

Agradezco a mis padres y mi hermana por el apoyo incondicional que me han otorgado todos estos años. De igual forma les agradezco su paciencia por todas las veces que estuve ocupado y no pude atender a sus llamados. Sin el apoyo de mi familia nunca hubiera logrado todos mis objetivos.

A mi novia, Ale, por su apoyo durante mi estancia en la Maestría, la cual fue clave para poder pasar cada prueba. Gracias por las enseñanzas de los temas médicos. Sin ti, no hubiera comprendido ni la mitad de ellos. Las enseñanzas de vida, tus consejos y opiniones francas; todo ello me ha ayudado a ser una mejor persona, una mejor pareja y un mejor profesionalista.

Al Dr. Elias Manjarrez por abrirme las puertas de su laboratorio y ser parte de su equipo de trabajo. El tiempo, la paciencia y la dedicación que me otorgó han sido clave para mi desarrollo profesional. Sin olvidar que si no fuera él, la experiencia de vida y profesional que me llevo no hubiera sido posible. Gracias a su mano firme y fuerte disciplina lograré ser un buen científico.

Al Dr. Jorge Flores que, a pesar de no ser su estudiante directo, me acogió como parte de su laboratorio. Su paciencia y serenidad me ayudaron a comprender temas que no conocía. La experiencia en su laboratorio me abrió el panorama de todas las opciones y métodos de investigación en los que podría dedicarme para lograr mis objetivos profesionales.

Al Dr. Julián Torres Jácome, Dr. Gonzalo Flores Álvarez y el Dr. José Ramón Eguibar Cuenca por ser parte de mi comité tutorial. Sus aportaciones me brindaron perspectivas diferentes relacionadas a mi trabajo. Sin sus observaciones y comentarios no habría logrado reforzar los puntos débiles de la investigación y de mi formación como científico.

A Manu, que sin su ayuda durante estos dos años, no habría logrado con tanto éxito este objetivo. Los desvelos en los experimentos, el análisis de los datos, las enseñanzas de redacción, sin olvidar todas las discusiones y diferencias que tuvimos. Todo para llegar a encontrar a un buen amigo. No creo que un agradecimiento sea suficiente, te mereces mi respeto y estimación como persona, profesionalista y amigo. Gracias.

Agradecimientos

A Anaí, que aunque al inicio no nos dirigíamos mucho la palabra, terminamos siendo buenos amigos, confidentes y hasta psicoterapeutas uno del otro. Gracias por la amistad que me has otorgado y cada uno de tus consejos. De igual forma te agradezco que me compartieras tus gustos culturales y tu cinefilia. No creí que existiera tanta diversidad y mensajes en el cine.

A Eve, la cual fue mi compañera y amiga de destrozos y descuidos durante mi estancia en el laboratorio de Neuromodulación. Nunca supimos de quien era la culpa de lo que pasaba en el laboratorio. No olvidaré aquellos momentos de torpeza y descuido mientras aprendíamos y comprendíamos los detalles del experimento y los desvelos acompañados de las mil y un tazas de café que tuvimos que tomar para mantenernos despiertos.

A Scarlett, amiga y compañera de generación. Gracias por formar parte del camino y desarrollo durante nuestra estancia. Como olvidar los momentos de estudio y angustia por aprobar cada uno de los exámenes.

A todos mis amigos y compañeros del laboratorio de Neurofisiología Integrativa:
Naye, Abraham, Roberto, Braniff, Mayra, Victoria, Jesús, Jorge y Pedro.

A mis amigos y compañeros del laboratorio de Neuromodulación: Lore, Oswaldo, Gustavo, Vicky y Andy.

Y a todos los amigos y personas que formaron parte de esta experiencia.

Índice

Resumen	1
1. Introducción	1
1.1 Sistemas sensoriales en mamíferos	1
1.1.1 Sistema somatosensorial	2
1.1.1.1 Vía ascendente de las vibrisas de la rata	3
1.1.1.1.1 Corteza somatosensorial	10
1.1.2 Sistema Auditivo	13
1.1.2.1 Vía auditiva.....	14
1.1.2.1.1 Corteza Auditiva Primaria	15
1.2 Ruido.....	19
1.2.1 El ruido eléctrico y el sistema nervioso.....	19
1.2.1.1 Ruido Neuronal	20
1.2.1.1.1 Variabilidad neuronal	21
1.2.1.1.1.1 Ruido Celular	22
1.2.1.1.1.2 Ruido Sináptico.....	22
1.2.1.1.1.3 Ruido Sensorial.....	23
1.2.1.2 Resonancia Estocástica	24
1.2.1.2.1 Resonancia Estocástica en el Sistema Nervioso Central.....	28
1.2.1.2.1.1 Resonancia Estocástica a nivel de canales iónicos.....	30
1.2.1.2.1.2 Resonancia estocástica a través de la estimulación eléctrica transcraneal	32
2. Planteamiento del Problema	33
3. Hipótesis	35
4. Objetivos	36
4.1 Objetivos de la preparación <i>in vivo</i>	36
4.1.1 Objetivo General de la preparación <i>in vivo</i>	36
4.1.2 Objetivos específicos de la preparación <i>in vivo</i>	36
4.2 Objetivos de la preparación <i>in vitro</i>	37
4.2.1 Objetivo General de la preparación <i>in vitro</i>	37
4.2.2 Objetivos específicos de la preparación <i>in vitro</i>	37
5. Metodología.....	38
5.1 Preparación <i>In vivo</i>	38
5.1.1 Método de registro <i>In vivo</i>	39
5.1.2 Caracterización de estímulos <i>In vivo</i>	39

5.1.2.1	Estímulo periódico mecánico	39
5.1.2.2	Estímulo periódico auditivo.....	40
5.1.2.3	Estímulo eléctrico ruidoso.....	40
5.1.3	Arreglos experimentales.....	42
5.1.3.1	Arreglo experimental sobre la vía somatosensorial	42
5.1.3.2	Arreglo experimental sobre la vía auditiva.....	43
5.1.4	Protocolos experimentales	44
5.1.4.1	Definición de la intensidad de estimulación periódica	44
5.1.4.2	Ejecución experimental	45
5.2	Preparación <i>in vitro</i>	46
5.2.1	Método de registro	47
5.2.2	Caracterización de estímulos <i>In vitro</i>	49
5.2.2.1	Estimulación ruidosa	49
5.2.2.2	Estimulación periódica	50
5.2.3	Arreglo experimental <i>In vitro</i>	51
5.2.4	Protocolo experimental.....	52
5.3	Tratamiento de datos.....	53
5.3.1	Tratamiento de datos de la experimentación <i>in vivo</i>	53
5.3.2	Tratamiento de datos de la experimentación <i>in vitro</i>	54
5.3.3	Estadística	55
6.	Resultados.....	56
6.1	Experimentación <i>In vivo</i>	57
6.1.1	Área Auditiva.....	58
6.1.1.1	Resultados individuales por sujeto	58
6.1.1.1.1	Sujeto 1 (S-A01).....	58
6.1.1.1.2	Sujeto 2 (S-A02).....	60
6.1.1.1.3	Sujeto 3 (S-A03).....	61
6.1.1.1.4	Sujeto 4 (S-A04).....	62
6.1.1.1.5	Sujeto 5 (S-A05).....	64
6.1.1.1.6	Sujeto 6 (S-A06).....	65
6.1.1.1.7	Sujeto 7 (S-A07).....	66
6.1.2	Área Somatosensorial	68
6.1.2.1	Resultados individuales por sujeto	68
6.1.2.1.1	Sujeto 1 (S-S01).....	68
6.1.2.1.2	Sujeto 2 (S-S02).....	69

6.1.2.1.3 Sujeto 3 (S-S03)	70
6.1.2.1.4 Sujeto 4 (S-S04)	72
6.1.2.1.5 Sujeto 5 (S-S05)	73
6.1.2.1.6 Sujeto 6 (S-S06)	74
6.1.2.2 Resultados Globales	75
6.1.3 Diferencia de resonancia entre áreas sensoriales	78
6.2 Experimentación <i>In Vitro</i>	79
6.2.1 Neuronas de la Corteza Auditiva Primaria	81
6.2.1.1 Resultados individuales por neurona	81
6.2.1.1.1 Célula 1 (C-A01)	81
6.2.1.1.2 Célula 2 (C-A02)	84
6.2.1.1.3 Célula 3 (C-A03)	87
6.2.1.1.4 Célula 4 (C-A04)	90
6.2.2 Neuronas de la corteza somatosensorial primaria	93
6.2.2.1 Resultados individuales por neurona	93
6.2.2.1.1 Célula 1 (C-S01)	93
6.2.2.1.2 Célula 2 (C-S02)	96
6.2.2.1.3 Célula 3 (C-S03)	99
6.2.3 Neuronas piramidales de menor tamaño	102
6.2.3.1 Neuronas de la corteza auditiva primaria	102
6.2.3.1.1 Célula 5 (C-A05)	102
6.2.3.1.2 Célula 6 (C-A06)	106
6.2.3.1.3 Célula 7 (C-A07)	109
6.2.3.2 Neuronas de la corteza somatosensorial primaria	112
6.2.3.2.1 Célula 4 (C-S04)	112
6.2.3.2.2 Célula 5 (C-S05)	115
6.2.3.2.3 Célula 6 (C-S06)	118
6.2.3.2.4 Célula 7 (C-S07)	121
6.2.3.2.5 Célula 8 (C-S08)	124
6.2.4 Resultados globales de la experimentación <i>in vitro</i>	127
6.2.5 Efecto de la estimulación eléctrica ruidosa sobre latencia y voltaje	129
6.2.5.1 Correspondencia de la latencia y voltaje respecto a la amplitud	129
6.2.5.2 No correspondencia de la latencia y voltaje respecto a la amplitud	135
7. Discusión	142
7.1 Experimentación <i>In vivo</i>	142

7.1.1 Comparación de los potenciales provocados obtenidos.....	142
7.1.1.1 Componentes del potencial provocado auditivo	142
7.1.1.2 Componentes del potencial provocado somatosensorial	144
7.1.2 Efectos del ruido sobre la activación de grupos neuronales.....	149
7.1.3 Variabilidad en las respuestas de los sistemas sensoriales.....	149
7.1.4 Doble pico.....	152
7.2 Experimentación <i>In vitro</i>	154
7.2.1 Neuronas de la corteza auditiva primaria.....	156
7.2.2 Neuronas de la corteza somatosensorial primaria	159
7.2.3 Canales dependientes de Voltaje	161
7.3 Eficiencia del efecto ruido eléctrico	163
7.4 Emergencia de la resonancia estocástica a lo largo del tiempo.....	164
7.5 Estimulación Eléctrica Transcraneal.....	165
7.6 Resonancia en otras estructuras	166
7.7 Cambio de la excitabilidad	166
7.8 Evaluación de la percepción durante procesos superiores.....	167
8. Conclusiones	169
9. Bibliografía.....	170

Resumen

La resonancia estocástica (RE) es un fenómeno en el cual la adición de un nivel de ruido óptimo amplifica una señal débil. Recientemente, Van der Groen y Wenderoth (2016) demostraron la mejoría de la percepción de estímulos visuales y auditivos ante una estimulación eléctrica transcraneal ruidosa (EETR) sobre el cuero cabelludo en el humano mediante la RE. Sin embargo, dichos antecedentes no especifican si la RE proviene de una estimulación neuronal o de una estimulación conjunta de músculos craneales y piel del cuero cabelludo, lo cual sería un grave contaminante artefactual. En este contexto, el objetivo de este estudio fue definir y caracterizar la ocurrencia de la RE por estimulación eléctrica directa a nivel neuronal poblacional, y unitario. Estudiamos de forma independiente dicha RE en la corteza auditiva primaria (CAP) y en la corteza somatosensorial primaria de los barriles (CSPB) de la rata. Para analizar el efecto de la estimulación eléctrica ruidosa aplicada directamente sobre la corteza cerebral, empleamos ratas anestesiadas a las que se les realizó una craneotomía para exponer la corteza cerebral. El primer protocolo consistió en la aplicación de varios niveles de intensidad de ruido eléctrico sobre la CAP (n=5) durante el registro de potenciales corticales provocados por estímulos auditivos tipo *click*. De manera similar, el segundo protocolo, consistió en la estimulación eléctrica ruidosa de la CSPB (n=6) durante el registro de los potenciales corticales provocados por estímulos mecánicos protráctiles de las vibrisas. Para caracterizar el efecto de la estimulación eléctrica ruidosa a nivel unitario, empleamos cinco niveles de ruido eléctrico gaussiano sobre la amplitud de las corrientes de Na⁺ de neuronas piramidales de la CAP y CSPB, agudamente disociadas, provenientes de ratas macho jóvenes. Los resultados muestran que la magnitud de las respuestas de registros de actividad eléctrica de campo de la CAP y la CSPB ($p < 0.05$) siguen un perfil en forma de U invertida con respecto a los niveles de ruido aplicados sobre dichas cortezas sensoriales. Así mismo, existe un nivel de ruido eléctrico óptimo que amplifica los potenciales provocados en la corteza cerebral y disminuye la latencia de las corrientes de Na⁺. Concluimos que hay un nivel de ruido eléctrico óptimo que amplifica los potenciales corticales provocados en la corteza cerebral auditiva y la somatosensorial. También concluimos que el ruido eléctrico facilita la amplitud de las corrientes de Na⁺ de neuronas de dichas cortezas sensoriales. Esto es consistente con los resultados obtenidos en humanos respecto a la mejora en la percepción sensorial por medio del uso de la EETR.

1. Introducción

Las vías sensoriales son indispensables para percibir y codificar la información multimodal que proviene del ambiente. Las principales estructuras anatómicas de las vías sensoriales están filogenéticamente conservadas (Killackey, 1983).

La resonancia estocástica es un fenómeno observable en diferentes sistemas sensoriales de diversas especies. Al evaluar el efecto del ruido sobre las respuestas sensoriales de la corteza, es posible apreciar la emergencia del fenómeno de resonancia estocástica.

El efecto del ruido es benéfico bajo las condiciones en donde se aplica sobre un sistema no lineal y además sobre señales de entrada débiles. El ruido no solo se encuentra ante estímulos externos, sino que podemos encontrarlo intrínsecamente en un individuo, como es en el sistema nervioso. Nuestro sistema al funcionar con ruido es capaz de modificar su interpretación de las señales bajo las diferentes modalidades de ruido que se le presentan a las vías sensoriales. Por lo que especulamos que la estimulación ruidosa de tipo eléctrica es capaz de regular o modificar la activación de las señales débiles que se le subministre al sistema.

1.1 Sistemas sensoriales en mamíferos

Diferentes vías ascendentes llevan información acerca del ambiente. El tálamo y la corteza son las estructuras que discriminan y analizan la información sensorial. Los diferentes patrones de actividad neuronal parecen tener un papel importante en la construcción, mantenimiento y organización del sistema nervioso. Estudios comparativos sugieren que todos los mamíferos tienen algunas áreas sensoriales básicas y núcleos en común (Kaas, 1989).

Los sistemas biológicos poseen receptores sensoriales capaces de detectar estímulos de diferentes naturalezas físicas, los cuales son: mecánicos, químicos, nociceptivos o térmicos. La activación de un receptor sensorial se convierte en

impulsos nerviosos que transcurren a lo largo de fibras de nervios craneales o espinales. Dichos nervios continúan su ascenso hasta sus respectivos núcleos de relevo en el sistema nervioso central (Patestas, 2016).

La información sensorial se procesa posteriormente a través de los sistemas sensoriales ascendentes (vías) hasta la corteza cerebral o el cerebelo (Patestas, 2016).

Las vías sensoriales ascendentes se clasifican según los componentes funcionales (modalidades sensoriales) que transmiten y por su disposición anatómica. Entre los mamíferos, dos de las vías más relevantes en los sistemas sensoriales son: la vía somatosensorial y la vía auditiva.

1.1.1 Sistema somatosensorial

El sistema somatosensitivo o somatosensorial brinda a los seres humanos y otros animales la capacidad para: identificar las formas y texturas de los objetos, controlar las fuerzas internas y externas que actúan sobre el organismo en cualquier momento y detectar situaciones que son nocivas (Purves, 2015).

El sistema somatosensorial posee un subsistema que permite la detección de estímulos mecánicos (tacto leve, vibración, presión y tensión cutánea). El procesamiento mecanosensitivo de los estímulos externos se inicia con la activación de una población diversa de mecanorreceptores cutáneos y subcutáneos en la superficie corporal. Dichos mecanorreceptores, transmiten la información hasta el sistema nervioso central para su interpretación y consecuente reacción (Purves, 2015).

A pesar de su variedad, todos los receptores somatosensitivos funcionan fundamentalmente de la misma manera: los estímulos aplicados sobre la piel deforman o modifican la disposición espacial de las terminaciones nerviosas, lo que a su vez afecta la permeabilidad iónica de la membrana celular del receptor. Los cambios de permeabilidad generan una corriente despolarizante en la

terminación nerviosa y crea un potencial de receptor que a su vez desencadena potenciales de acción en las terminales aferentes de la vía.

La información mecanosensitiva es transmitida al encéfalo por varias vías ascendentes. Dichas vías transcurren paralelamente entre sí a través de la médula espinal, el tronco del encéfalo y el tálamo. El ascenso de la vía concluye al alcanzar la corteza somatosensorial primaria. En mamíferos, dicha corteza está generalmente localizada en el lóbulo parietal (Purves, 2015).

La corteza somatosensorial primaria proyecta a su vez a las cortezas de asociación de orden superior y a las estructuras subcorticales involucradas en el procesamiento de la información somatosensorial (Purves, 2015).

1.1.1.1 Vía ascendente de las vibrisas de la rata

Los roedores son modelos muy importantes para la exploración de la vía somatosensorial. Se ha descrito parte de la estructura y función de dicha vía a través del estudio de las vibrisas de las ratas. Esto es debido a su prominente representación cortical, lo cual evidencia la gran importancia de dichas estructuras sensoriales para la subsistencia de estos mamíferos.

A cada lado del hocico, una rata posee cinco filas horizontales de largas fibras de queratina (vibrisas). Dicho arreglo anatómico corresponde a la disposición espacial de mecanorreceptores de bajo umbral que censan la información proveniente de la estimulación mecánica de las vibrisas.

Cada fibra periférica inerva mecanorreceptores que responden a una sola vibrisa. Cada arreglo de las vibrisas tiene una proyección en la cuarta capa cortical de la corteza somatosensorial primaria. Estas proyecciones son igualmente observadas en el núcleo ventral postero medial (VPM) del tálamo llamadas “barreloides” y en el núcleo trigeminal del tronco encefálico conocidas como “barreletes”.

El primer relevo de la información de las vibrisas se encuentra en la estimulación de los diferentes tipos de mecanorreceptores. Dos diferentes nervios: los

pequeños nervios superficiales de la vibrisa y el nervio profundo de la vibrisa inervan el complejo folicular. Ambos nervios contienen fibras A Beta, las cuales inervan las células de Merkel, las cuales son mecanorreceptores de adaptación lenta. Podemos encontrar terminaciones de los folículos pilosos, también conocidas como terminaciones lanceoladas, las cuales son de adaptación rápida.

Los cuerpos celulares de las fibras del nervio trigeminal se encuentran tanto en el ganglio trigeminal o en el núcleo mesencefálico. La neurona de primer orden se encuentra en el ganglio trigeminal (Gasser), la cual es de tipo_bipolar y hace sinapsis con los mecanorreceptores y con el núcleo trigeminal mesencefálico. Cabe mencionar que cada neurona en el ganglio trigeminal recibe entrada de una sola vibrisa.

Las vibrisas de tamaño pequeño están inervadas por una sola neurona, aproximadamente, de dos a tres vibrisas por neurona. Estimulaciones muy fuertes activan mecanorreceptores de complejos foliculares adyacentes.

Los campos receptivos del ganglio trigeminal se acomodan de una manera muy particular. La parte caudal de la cara proyecta hacia la parte dorsal del ganglio. La parte rostral de la cara se dirige hacia la parte ventral del ganglio. La mayor parte de las neuronas del ganglio trigeminal reciben entradas sensoriales de los nervios profundos de las vibrisas.

Las fibras del nervio trigeminal no terminan su trayecto en el ganglio trigeminal, sino que sus proyecciones llegan hasta el núcleo trigeminal mesencefálico. El núcleo trigeminal es la principal entrada de la información de la vibrisas hacia la corteza.

Las neuronas sensoriales realizan sinapsis excitatorias glutamatérgicas hacia el núcleo trigeminal. El núcleo trigeminal se divide en 2 porciones. En la figura 1, se aprecia la división del núcleo trigeminal. La porción más anterior es conocida como núcleo principal trigeminal (PrV) y la porción más posterior es el núcleo espinal trigeminal (SpV).

Esta última se divide en su parte oral (SpVo), su parte interpolar (SpVi) y su parte caudal (SpVc). Las fibras aferentes de la raíz trigeminal se bifurcan en una rama rostral, la cual asciende hacia el núcleo principal trigeminal y una rama caudal, la cual desciende hacia el núcleo espinal trigeminal.

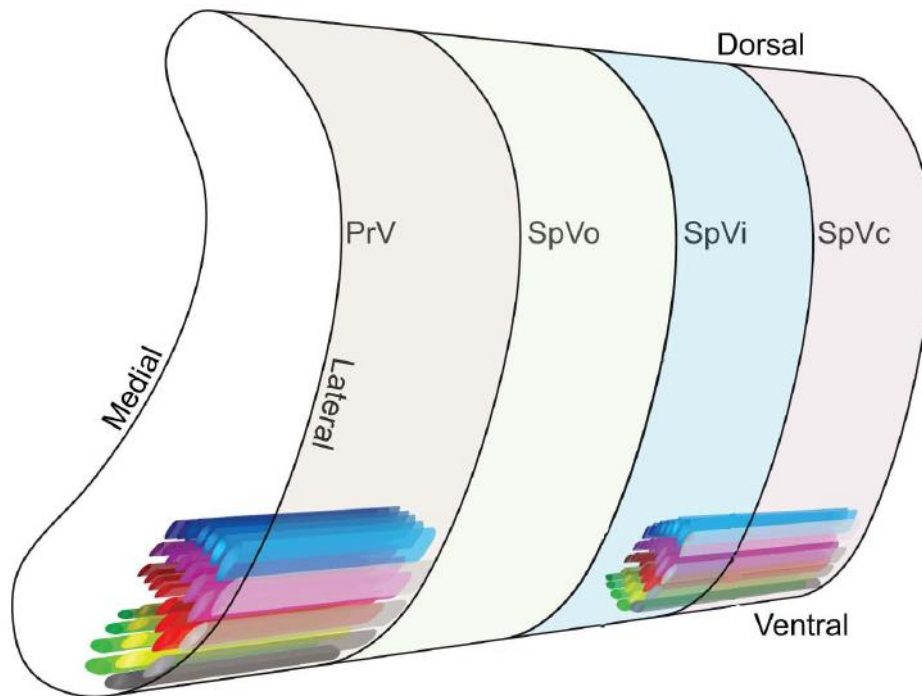


Figura 1.- Representación del núcleo trigeminal mesencefálico. PrV: núcleo principal trigeminal; SpVo: parte oral del núcleo espinal trigeminal; SpVi: parte interpolar del núcleo espinal trigeminal; SpVc: parte caudal del núcleo espinal trigeminal (Imagen modificada de Bosman y cols. 2011).

Todos los compartimentos, excepto el núcleo espinal oral y la parte rostral del núcleo espinal interpolar, tienen barreletes. Los barreletes se organizan de acuerdo a una somatotopía invertida. Las vibrisas dorsales tienen una representación ventral y las vibrisas rostrales se encuentran en la parte dorsal.

Las proyecciones del núcleo trigeminal se dirigen hacia el tálamo contralateral. El tálamo está compuesto de varios núcleos, pero solo dos de ellos se relacionan con la transmisión de la información de las vibrisas hacia la corteza somatosensorial primaria. El núcleo ventral posteromedial (VPM) y el núcleo posteromedial (POm).

Existen al menos seis vías de entrada provenientes de las vibrisas desde el núcleo trigeminal hasta la corteza cerebral.

La vía que hace sinapsis con el núcleo ventral postero medial recibe información tanto de entradas particulares de las vibrisas como entradas de varias vibrisas. En cambio, el núcleo posteromedial solo recibe información de varias vibrisas. La vía que pasa por el núcleo ventral posteromedial contiene barreloides, los cuales son análogos a los barreletes que se encuentran en el núcleo trigeminal.

Los barreloides son prominentes en la parte dorsomedial del núcleo ventral posteromedial, pero desaparecen conforme llega a la parte ventrolateral. La porción dorsomedial procesa entradas específicas de las vibrisas y la porción ventrolateral es específica para la información proveniente de varias vibrisas.

De todas las vías provenientes del núcleo trigeminal hacia la corteza, la vía lemniscal es la única que lleva información de vibrisas particulares. Esta vía une los barreletes del núcleo principal trigeminal a los barriles de la corteza somatosensorial primaria a través de los barreloides de la porción dorsomedial del núcleo ventral postero medial. Los principales blancos son los barriles de la capa cuatro en la corteza somatosensorial primaria, aunque también existen terminales en la capa cinco y seis.

Mientras que la vía extralemniscal, la vía paralemniscal y otras tres vías provenientes del núcleo trigeminal reciben y mandan información de varias vibrisas.

La vía paralemniscal hace contacto con el núcleo posteromedial. Esta vía se dirige hacia la corteza somatosensorial primaria, secundaria y motora primaria. Las terminaciones de los axones del núcleo posteromedial llegan principalmente a la

primera capa de la corteza, así como a la quinta capa de la corteza somatosensorial primaria.

La corteza somatosensorial primaria es importante para la percepción y el procesamiento de la información proveniente de las vibrisas. Como todas las áreas corticales, la corteza se compone de capas.

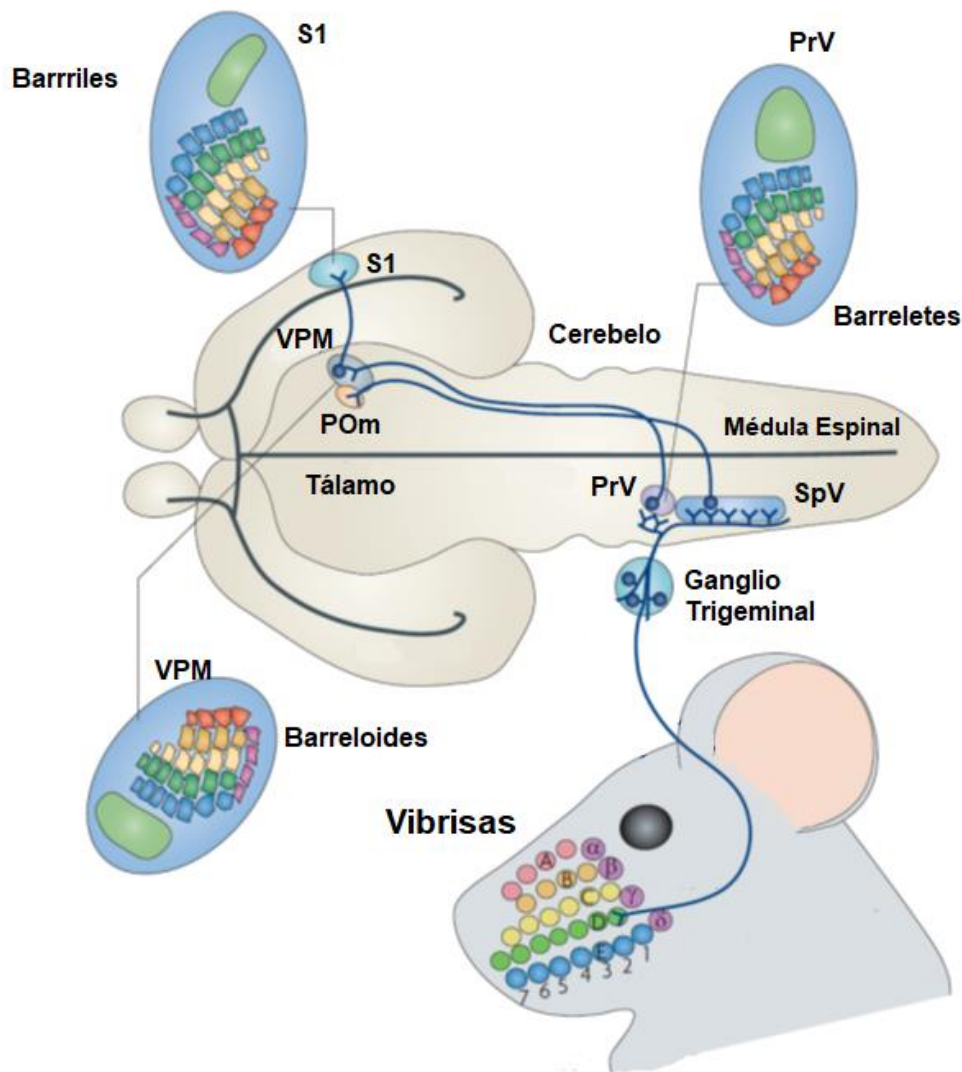


Figura 2.- Representación de la vía trigeminal de la rata. S1: corteza somatosensorial primaria; VPM: núcleo ventral posteromedial; POm: núcleo posterioromedial; PrV: núcleo principal trigeminal; SpV: núcleo espinal trigeminal (Modificada de Erzurumlu y cols. 2010).

La representación de las vibrisas en la corteza está compuesta por unidades citoarquitectónicas multicelulares, las cuales por sus características dimensionales fueron nombradas como barriles (Woolsey & Van Der Loos, 1970).

La figura 2 ejemplifica la vía trigeminal, la cual es responsable de la transmisión de la información sensorial de las vibrisas hacia la corteza somatosensorial primaria en la rata. En la parte inferior de la imagen está la representación individual de las vibrisas sobre la superficie rostral de la rata. Prosigue la inervación del nervio trigeminal, el cual se dirige hacia el ganglio trigeminal y continúa hasta el núcleo trigeminal. Donde las ramificaciones del ganglio trigeminal hacen conexión con el núcleo principal del trigémino y el núcleo espinal del trigémino.

En animales anestesiados, la vía paralemniscal es poco probable que contribuya fuertemente al procesamiento sensorial. Esto se debe a una rápida inhibición GABAérgica, la cual silencia el núcleo posteromedial (Lavallée y cols. 2005). La inhibición del núcleo posteromedial puede estar inhibida por la actividad colinérgica (Trageser y cols. 2006) y además de las entradas excitatorias que recibe el núcleo postero medial. La vía paralemniscal está involucrada en los roles de exploración activa, y posiblemente a la coordinación sensorimotora (Petersen, 2007).

La figura 3 muestra dos métodos para determinar la especificidad que posee la representación de los barriles de la corteza somatosensorial primaria.

La figura 3-A muestra el método por arreglo de electrodos. En la primera imagen de la figura 3-A muestra un arreglo de electrodos de 10 x 10. La segunda imagen de la figura 3-A representa el mapeo de las vibrisas sobre la superficie rostral de la rata. Cada punto de color negro representa un electrodo del arreglo completo de electrodos de 10 x 10. Las dos imágenes posteriores representan el mapeo del área de activación registrada por el arreglo de electrodos.

Cada una de estas imágenes se encuentra enmarcada por el color que representa la vibrisa estimulada. La tercera imagen de la figura 3-A está enmarcada de color rojo, la cual muestra una activación específica en la parte superior de la corteza somatosensorial. La vibrisa que se estimuló se observa en color rojo en la

segunda imagen de la figura 3-A. La cuarta imagen de la figura 3-A está enmarcada de color azul, la cual representa la activación de la corteza somatosensorial al estimular la vibrisa que le corresponde sobre la superficie rostral, la cual se observa en la segunda imagen de la figura 3-A con representación de color azul.

La figura 3-B representa la técnica óptica intrínseca, la cual posee mayor resolución que la técnica anterior. La primera imagen representa la corteza somatosensorial primaria. Después de una estimulación en una vibrisa en específico, en este caso la C2, se logra observar bajo la reflexión de la luz roja un flujo sanguíneo que corresponde a la actividad neuronal.

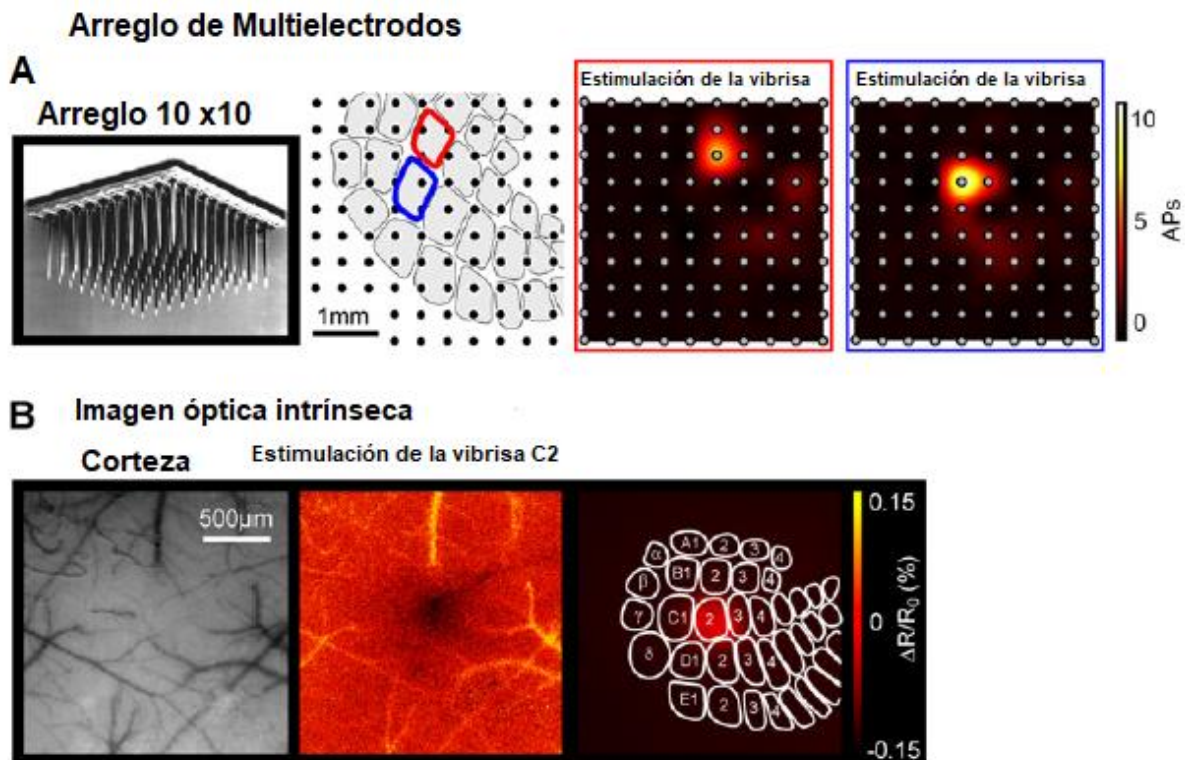


Figura 3.- Representación de dos técnicas para la localización espacial de las respuestas de la corteza ante estímulos específicos de vibrisas. Figura3-A, representación de la técnica de arreglo de electrodos. Figura 3B, representación de la técnica de imagen óptica intrínseca (Imagen modificada de Petersen (2007)).

En la imagen de la derecha se observa una representación gráfica del mapeo de cada una de las vibrisas de la rata. Con ayuda de un tinte sensible a voltaje (RH1691) es fácil localizar la respuesta cortical al estimular la vibrisa C2 (Petersen, 2007).

1.1.1.1.1 Corteza somatosensorial

La corteza de los barriles fue descrita en el roedor por Woolsey y Van der Loos (1970). Dicha caracterización fue un importante hallazgo para el estudio de la anatomía de la corteza. La representación de las vibrisas en la corteza (área de los barriles) está distribuida en la capa cuatro del área somatosensorial primaria. El número y el arreglo espacial de las vibrisas, así como la distribución de los barriles en la corteza son consistentes a lo largo de la filogenia de los mamíferos.

Chapin y colaboradores (1987) caracterizaron los diferentes tipos de neuronas que se encuentran en las capas de la corteza somatosensorial primaria. La figura cuatro ilustra los tipos de neuronas que encuentran en el área somatosensorial de los barriles.

En la capa uno (I), las neuronas se clasifican en células piramidales pequeñas (Figura 4-A), normalmente estas células se encuentran en los bordes de la capa I y II, y en células horizontales (Figura 4-B).

Las neuronas de la capa dos (II) y la superficie de la capa tres (III) son células piramidales pequeñas (Figura 4-C, D). En el área más profunda de la capa tres, se encuentran células piramidales de un tamaño mediano (Figura 4-E, F, G y H). Estas células se caracterizan por poseer una gran variedad de ramificaciones dendríticas.

La división citoarquitectónica dentro de la corteza somatosensorial primaria se clasifica en tres zonas. La zona granular, son áreas pequeñas que contienen células granulares densas, las cuales se encuentran en la capa cuatro. La capa cuatro es la encargada de recibir información de la periferia, esta información

proviene de la inervación talámica. Las capas superiores: uno, dos y tres, forman la *capa superficial*, la cual se conoce como la *capa* supragranular. La zona perigranular, son tiras estrechas que rodean a la zona granular. La zona perigranular delinea los bordes entre las diferentes zonas granulares o también son las transiciones entre la zonas granulares y la zona disgranular. La zona disgranular consiste en áreas relativamente largas de corteza disgranular que son completamente distintas a la zona granular y perigranular. La zona disgranular se encuentra centralmente y en la parte lateral del área somatosensorial.

La mayor parte de las neuronas que se encuentran por encima de la zona granular poseen axones que se dirigen hacia la capa cinco (V). La capa cuatro (IV) está conformada principalmente por neuronas estrelladas, que son las encargadas de recibir información proveniente de las vibrisas.

La mayor parte de los axones que transcurren en el área más profunda de la capa cinco, poseen una trayectoria oblicua hasta la capa seis (VI). En ocasiones, la trayectoria del axón atraviesa la capa cinco y seis directamente; esto ocurre cuando la conexión es a corta distancia.

Cuando se trata de una conexión de mayor distancia, los axones atraviesan la capa seis y la materia blanca de la corteza cerebral. En otros casos, una neurona de la capa tres tiene conexión hacia estructuras extracorticales, donde el axón atraviesa las capas más profundas de la corteza.

La capa cinco no se caracteriza por enviar información a las capas anteriores de la corteza somatosensorial. Su principal colaboración es dirigir sus ramas directamente hacia la materia blanca. Aunque también, sus ramificaciones realizan descargas locales en la capa cinco (Figura 4-J, K y L) y en ocasiones a la capa seis.

Existe interconexión entre las capas de la misma área cortical. Cuando la capa cuatro (*capa de los barriles*) es estimulada, también se despolarizan la capa uno y tres en estricto orden. Estas tres capas son las más integrativas, ya que comparten y distribuyen información sensorial hacia otras áreas corticales. Las

capas más profundas, la cinco y la seis, forman las capas de salida de la corteza e inervan tanto el área cortical como subcortical.

Estudios de mapeo demuestran que las neuronas dentro de una columna cortical, tanto por encima como por debajo del área de los barriles, responden preferencialmente a la estimulación de una vibrisa en particular y responden débilmente a estímulos adyacentes (Simons, 1978).

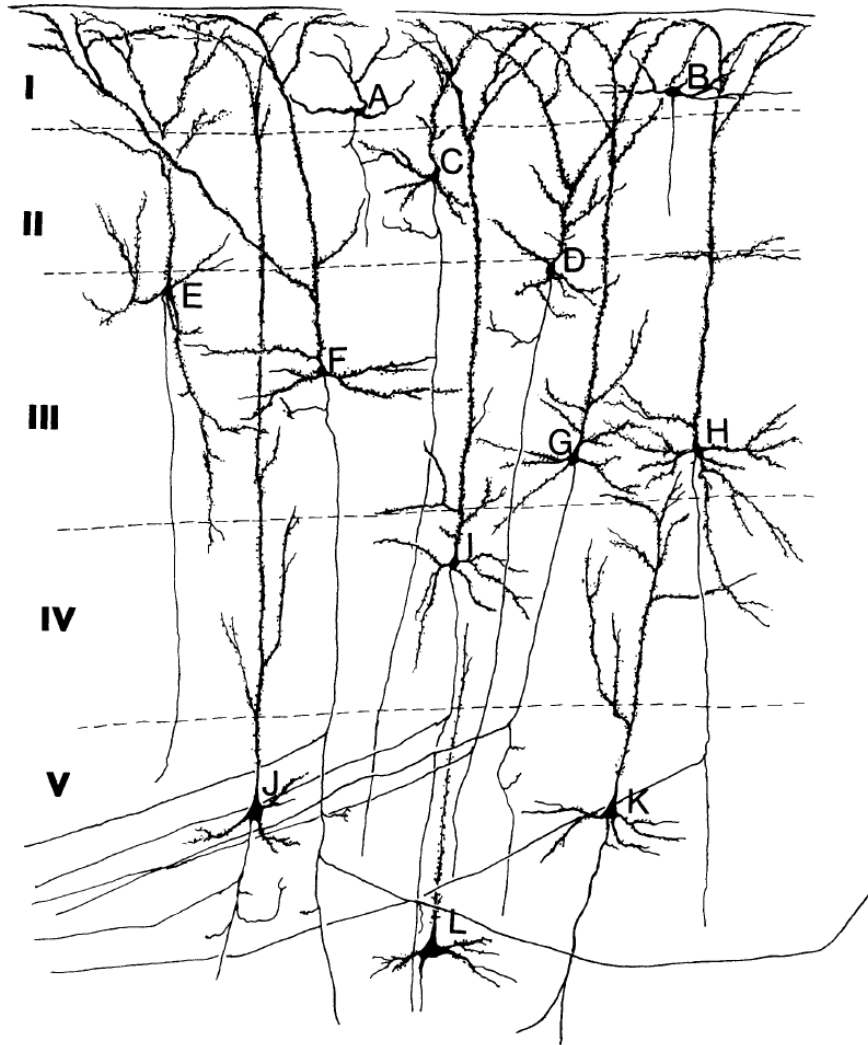


Figura 4.- Representación de los diferentes tipos de neuronas que se encuentran en las capas de la corteza somatosensorial (Figura de Chapin y cols., 1987).

Ghazanfar y Nicolelis (1999) estudiaron las propiedades dinámicas de la unión neuronal con la capa cuatro y la capa cinco. La capa cinco recibe entradas neuronales de todas las capas corticales debido a sus extensas dendritas basilares y apicales. La capa cinco es la principal capa de salida, tanto intracorticalmente como subcorticalmente. Ellos evidenciaron que la decodificación de la información de la vibras no trabaja de forma estática entre capas corticales. Las interconexiones con el área de los barriles no se encuentran de forma columnar sino que las interacciones están altamente distribuidas por el área de la capa cinco.

La información sensorial proveniente de la estimulación de las vibras es causada por la inervación glutamatérgica originada de las neuronas talamocorticales que se encuentran en el núcleo ventral postero medial. Los axones de este núcleo inervan al área de los barriles de la capa cuatro.

Existe una retroalimentación GABAérgica del núcleo reticular hacia el tálamo, el cual previene despolarizaciones prolongadas de las neuronas del núcleo ventral postero medial (Bosman y cols., 2011).

Es posible que los procesos sensoriales de la corteza se distribuyan hacia otras áreas corticales a través de sinapsis cortico-corticales. Las conexiones parten desde la corteza somatosensorial primaria hacia la corteza somatosensorial secundaria y hacia la corteza motora.

1.1.2 Sistema Auditivo

Varios estudios neuroanatómicos utilizan el sistema auditivo de la rata como modelo. Los estudios indican que la parte final ascendente de la vía auditiva es similar a la de otros mamíferos. A continuación, se presenta una descripción de dicha vía.

1.1.2.1 Vía auditiva

En los mamíferos, la percepción de un estímulo auditivo es realizada a través de la vía auditiva. Existen consistencias filogenéticas a lo largo de la vía auditiva. Una señal en el ambiente accede a través del oído externo. Posteriormente, llega a la membrana timpánica. Es en este punto donde comienza la amplificación y primera transducción de la señal (Sally y Kelly, 1988).

La membrana timpánica vibrará a un tono y una frecuencia específicos correspondientes a los cambios de presión en el canal auricular. Dicha vibración será transmitida a los 3 huesecillos que conforman el oído medio: el martillo, el yunque y el estribo. El estribo conecta a la ventana oval de una gran cámara llamada cóclea. La cóclea es una estructura tubular la cual es descrita como un laberinto membranoso en espiral lleno de un fluido denominado endolinfa (Haines, 2014).

En la cóclea existen tres escalas: Escala vestibular, media y timpánica. En el interior de la escala media coclear y sobre la membrana timpánica se encuentra el órgano de Corti. El órgano de Corti es la estructura donde se encuentran los receptores encargados de la transducción mecánico-eléctrica de la señal percibida en el ambiente. Las células ciliadas son los receptores encargados de censar los cambios de presión que sufre la endolinfa (Bermingham y cols., 1999).

Las ondas que transcurren en la endolinfa provocan el movimiento de la membrana timpánica. La energía mecánica moviliza los estereocilios apicales en las células ciliadas. Con el movimiento, los filamentos de actina en los estereocilios abren canales iónicos mecanodependientes. Dicha apertura provoca una despolarización del receptor lo cual genera una diferencia de voltaje celular conocida como potencial de receptor (Haines, 2014).

La primera sinapsis de la vía auditiva ocurre en el ganglio espiral de Corti. Los potenciales de receptor que se obtienen son locativamente diferentes pues dependen de la frecuencia del estímulo. Las frecuencias agudas estimulan las fibras originadas en las porciones basales de la cóclea y estos estímulos viajan

por la periferia de esta fibra. Las frecuencias graves estimulan las áreas más apicales, esta área se localiza en la porción central de la rama coclear del octavo par craneal (Haines, 2014).

A través del nervio vestíbulo coclear (VIII para craneal) comienza el ascenso de la información hacia el sistema nervioso central. El nervio coclear entra al tronco encefálico y hace su primera sinapsis en dos núcleos que se encuentran dorsal y ventral al pedúnculo cerebeloso inferior, estos núcleos se llaman núcleos cocleares. El núcleo coclear recibe axones espirales ganglionares de tipo I. En este nivel ocurre una decodificación de la señal, la cual logra ser dividida en duración, intensidad y frecuencia (Haines, 2014).

El segundo relevo ocurre en el complejo de la oliva superior. A este nivel la gran mayoría de las fibras auditivas decusan hacia el lado contralateral. La tercera sinapsis ocurre en los colículos superiores, la cual se dirige hacia el tálamo. Específicamente en el cuerpo geniculado medial. A este nivel ocurre la preparación para una respuesta motora. El último relevo ocurre en el tálamo, el cual comunica hacia la corteza auditiva. En la corteza auditiva sucede la codificación de la información y se integra para realizar una respuesta voluntaria (Haines, 2014).

1.1.2.1.1 Corteza Auditiva Primaria

La vía auditiva ascendente finaliza en la corteza auditiva. La corteza auditiva abarca múltiples áreas en la superficie dorsal del lóbulo temporal del encéfalo.

Los axones provenientes del cuerpo geniculado medial forman un plexo axonal en la capa cuatro y en el área más profunda de la capa tres. Posee una escasa terminación axónica sobre las capas cinco y seis. Se postula que las terminaciones en las capas más profundas son proyecciones directas de neuronas corticotectales y corticotálámicas (Romanski y LeDoux, 1993).

Al igual que otros sistemas sensoriales, las neuronas de la corteza auditiva presentan propiedades de activación específicas relacionadas al estímulo. Por lo tanto, dichas neuronas están espacialmente organizadas en forma similar a un mapa tonotópico (Figura 5) (Kilgard y Merzenich, 1999).

La corteza auditiva primaria mantiene la representación coclear. El mapa tonotópico de ambos, la corteza auditiva primaria y la cóclea. Dicho mapa consiste en una superficie con una representación mono-dimensional de frecuencias auditivas (Kilgard y Merzenich, 1999).

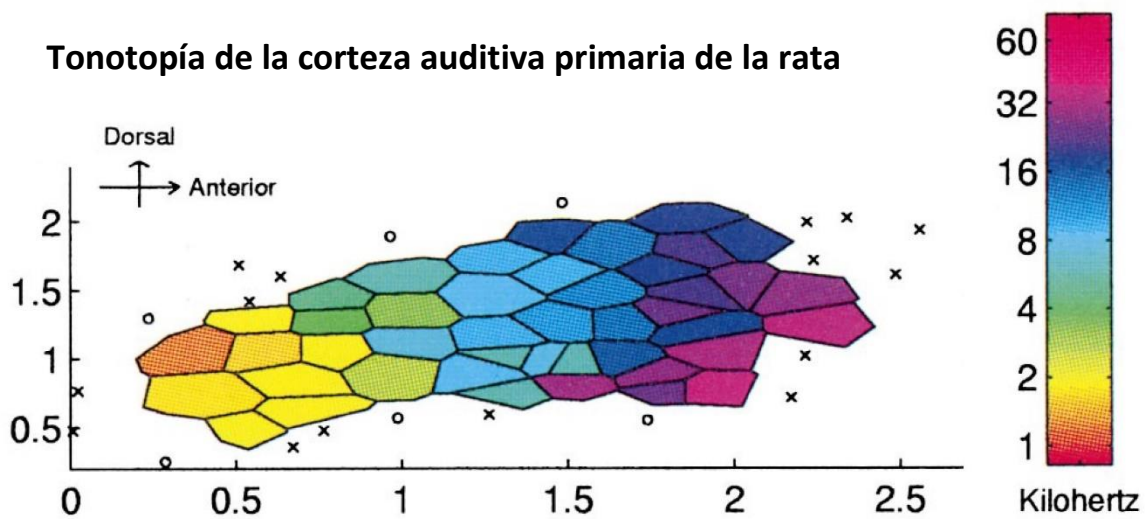


Figura 5- Representación del mapa tonotópico de una rata adulta. Escala colorimétrica de las frecuencias. Cada polígono representa la dominancia de respuesta ante 1 hasta 65kHz (Imagen tomada de Kilgard y Merzenich, 1999).

La corteza auditiva primaria en la rata se localiza de manera fiable al usar la sutura lateral y los vasos sanguíneos subyacentes como puntos de referencia (Figura 6). El área auditiva primaria se localiza aproximadamente a 1 mm dorsal a la porción horizontal de la sutura y aproximadamente a 1.5 mm posterior a la porción vertical de la sutura. La extensión antero-posterior más ancha es de $1,9 \pm 0,2$ mm. La extensión dorsal-ventral más amplia es de $1,5 \pm 0,2$ mm. El área auditiva primaria promedio es de $1,92 \pm 0,16$ mm² (Kilgard y Merzenich, 1999).

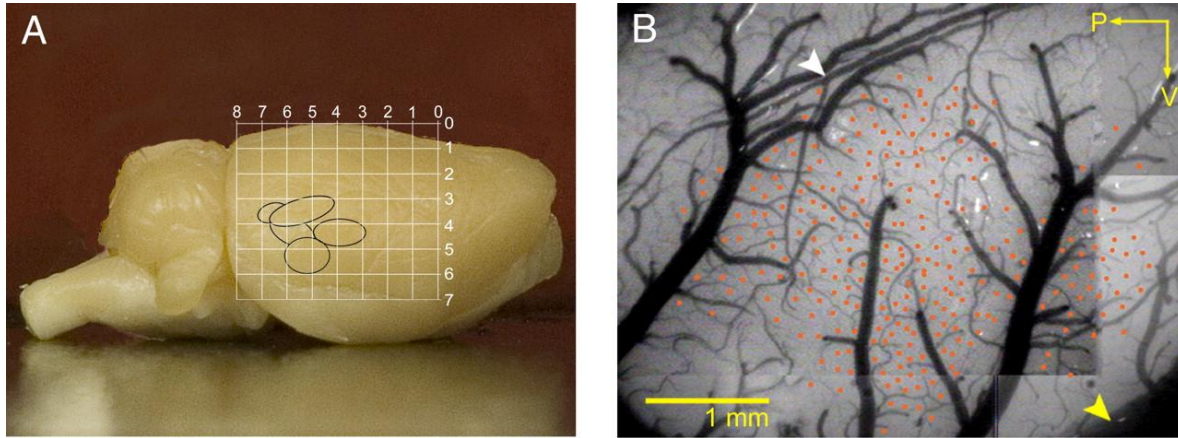


Figura 6.- Representación de la localización del área auditiva. A) Representación de la corteza auditiva por medio de coordenadas estereotáxicas. B) Representación de la corteza auditiva con referencia a la vasculatura (Imagen tomada de Polley y cols., 2007).

Games y Winer (1988) emplearon una preparación histológica de Golgi y Nissl para caracterizar las seis capas de la corteza auditiva. La figura 7 ilustra la distribución de las capas, al igual que los tipos neuronas que yacen en cada capa de la corteza. La capa uno posee pocas neuronas y se extiende a 140 μm de la superficie de la piamadre. La capa uno conforma el 13 % del grosor de la corteza. La capa dos contiene pequeñas células polimórficas con un área somática promedio de 128 μm^2 . El grosor de la capa dos es de 125 μm , el cual corresponde al 11 % del grosor de la corteza. La capa tres posee neuronas piramidales como no piramidales, las cuales tienen un promedio de 149 μm^2 . La capa tres tiene un grosor de 190 μm , el cual corresponde el 17 % del grosor.

La capa cuatro corresponde principalmente a neuronas estrelladas. El área promedio del soma es 111 μm^2 . Las cuales son más pequeñas que las neuronas de la capa tres y cinco. El grosor de esta capa es de 105 μm , el cual corresponde al 10 % de la corteza.

La capa cinco comienza aproximadamente a la mitad del grosor completo de la corteza auditiva. Esta capa se caracteriza por las neuronas piramidales que alberga. En el área más profunda de esta capa se encuentra una mayor cantidad de neuronas. El área promedio de la capa corresponde a los $182 \mu m^2$. La capa cinco tiene un grosor de $270 \mu m$, lo cual conforma el 26 % del grosor total de la corteza. La capa seis contiene tanto células piramidales como no piramidales. El grosor de esta última capa es de $245 \mu m$ y representa el 22 % de la profundidad cortical.

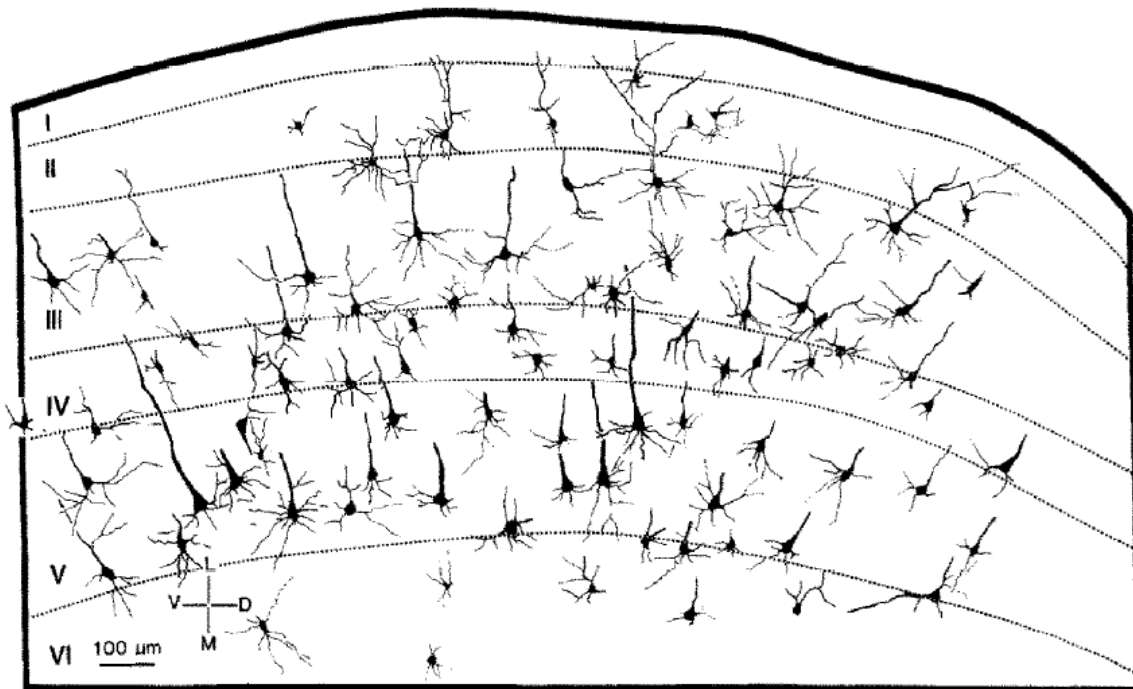


Figura 7.- Representación de la distribución neuronal de la corteza auditiva primaria (Imagen modificada de Games y Winer, 1988).

A lo largo de la investigación del proceso de sensación, las vías somatosensorial y auditiva han sido ampliamente exploradas y caracterizadas. Debido a la prominente representación de ambas vías en roedores, la rata es un modelo

experimental que permite la exploración profunda de los fenómenos que se manifiestan durante los procesos sensoriales.

Durante una estimulación, el cuerpo es capaz de codificar y discriminar señales aleatorias de acuerdo a la intensidad y frecuencia que conforma la señal. Al conjunto de señales aleatorias se denomina comúnmente como ruido.

1.2 Ruido

El ruido, en términos cotidianos, se entiende como fluctuaciones sobre las respuestas del sistema. En ambientes abiertos, el ruido es generalmente considerado perjudicial para un sistema. En el área de la comunicación, el ruido distorsiona los mensajes transmitidos e impide al receptor comprender el mensaje enviado. En el área de la cibernética, el ruido es todo aquello que no contiene información alguna, mientras que la señal es aquella que posee un contenido subsidiario y que debe ser decodificada, procesada y guardada (Shannon, 1998).

1.2.1 El ruido eléctrico y el sistema nervioso.

Una vez que se adiciona el ruido, difícilmente se remueve de una señal. Además, es importante remarcar, que no siempre es mejor remover el ruido ya que puede tener consecuencias benéficas para el procesamiento de la información.

El ruido es una parte integral de la compensación entre las fuentes del sistema nervioso central y su desempeño. El ruido es consecuencia inevitable de las operaciones del cerebro con los componentes moleculares a una escala nanométrica (Faisal y cols., 2008).

A nivel neuronal, la aplicación de ruido eléctrico externo produce fluctuaciones en los potenciales de membrana en reposo incluso en ausencia de una activación sináptica. Existen fuentes de ruido eléctrico interno que provocan fluctuaciones en el potencial de membrana en reposo. Dichas fluctuaciones son causadas por las

corrientes eléctricas producidas por apertura y cierre aleatorio de canales iónicos dependientes de voltaje o dependientes de ligando. Los estímulos eléctricos interactúan con neuronas incluso a magnitudes pequeñas que no provocan el disparo de los potenciales de acción (Faisal y cols. 2008).

Una fuente eléctrica ruidosa es el *ruido Johnson*, el cual es el ruido electrónico que se genera por la agitación térmica de los electrones e iones a través del conductor. Otra fuente de ruido es el *ruido de disparo*, el cual ocurre cuando las señales de partículas, como los iones, dan lugar a fluctuaciones estáticas detectables en las mediciones (Faisal y cols., 2008).

El ruido de disparo es común encontrarlo en la resistencia de membrana ya que se encuentra en tres órdenes más pequeñas de magnitud que el ruido que ocurre por la apertura y cierre aleatorio de los canales en las neuronas del sistema nervioso central. Además, las variaciones en la actividad de las neuronas vecinas producen ruido diafónico (*cross-talk noise*) entre los espacios confinados del sistema nervioso central (Faisal y cols., 2008).

Bulsara y colaboradores (1991) demostraron en modelos neuronales, que una intensidad óptima de ruido, es capaz de incrementar su habilidad de procesamiento de información.

1.2.1.1 Ruido Neuronal

En 1986, Buhmann y Schulten demostraron que las fluctuaciones aleatorias del potencial de membrana en reposo aumentan la sensibilidad y el desempeño de las redes neuronales dentro de ejercicios de aprendizaje y reconstrucción de patrones. Además, Buhmann y Schulten (1987) identificaron una propiedad básica para la función del cerebro: el *ruido*.

El ruido actúa en los potenciales eléctricos de las neuronas y, bajo ciertas condiciones, las fluctuaciones aleatorias del potencial de membrana mejoran el desempeño de un modelo de red neuronal en tareas de asociación y

discriminación. Una red neuronal ruidosa en comparación con una red neuronal determinística aprende mejor con señales de entrada a frecuencias bajas y con un menor promedio de disparo (Buhmann y Schulten, 1987).

Por lo tanto, el ruido es una propiedad esencial para el sistema nervioso, en especial para el procesamiento de la información, por lo que el cerebro se define como un procesador ruidoso (Gluckman y cols., 1996).

Con los antecedentes previamente descritos, es posible definir al ruido neuronal como un término designado a la respuesta obtenida en dos condiciones: en el caso de las neuronas individuales como influencias aleatorias en el voltaje transmembranal y en el caso de las redes neuronales como la actividad de disparo.

Este ruido influye en la transmisión y la integración de las señales de otras neuronas, así como alterar la actividad de disparo de las neuronas individuales (Longtin, 2013).

Diversas investigaciones caracterizaron al ruido neuronal a través de un método matemático conocido como probabilidad Bayesiana (Beck y cols., 2006).

1.2.1.1.1 Variabilidad neuronal

En registros de actividad neuronal se ha observado que las neuronas presentan respuestas variables ante un mismo estímulo. Cabe destacar que la variabilidad neuronal no es la misma en todas las células neuronales.

Faisal y colaboradores (2008) mencionan que la *variabilidad* proviene en dos principales fuentes: la primera la compone las *propiedades determinísticas* del sistema y la segunda es el *ruido*. El *ruido* tiene la propiedad de afectar a cada nivel del sistema nervioso, desde la percepción de señales sensoriales hasta la generación de respuestas motoras. El ruido afecta de diferentes maneras al sistema nervioso, por lo que se categoriza por las diferentes fuentes de origen:

- Ruido sensorial
- Ruido celular
- Ruido eléctrico
- Potenciales de acción
- Ruido sináptico

1.2.1.1.1.1 Ruido Celular

En una neurona, el ruido influye en la transmisión y la integración de las señales provenientes de otras neuronas, así como alterar sus propiedades de disparo (Longtin, 2013).

Existen múltiples factores que contribuyen a la variabilidad en cada prueba, los cuales incluyen cambios en los estados internos y procesos aleatorios de las neuronas y de las redes neuronales. En cada neurona, el ruido se acumula debido a la aleatoriedad en la maquinaria celular que procesa la información e incrementa debido a la no linealidad del sistema (Faisal y cols., 2008).

En términos bioquímicos y biofísicos hay muchos procesos estocásticos que trabajan en una neurona. Algunos ejemplos de dichos procesos son la producción de proteínas y su degradación, la apertura y cierre de canales iónicos, la fusión de vesículas sinápticas, la difusión y la unión de transmisores a sus respectivos receptores. Pequeñas fluctuaciones bioquímicas y electroquímicas son capaces de alterar las respuestas de toda la célula (Faisal y cols., 2008).

1.2.1.1.1.2 Ruido Sináptico

Es posible obtener una variabilidad en las respuestas post-sinápticas al aplicar estímulos idénticos en una célula presináptica. Las células corticales reciben un intenso *bombardeo* sináptico. A dicho evento se le conoce como ruido sináptico de fondo. La manifestación clásica del ruido sináptico de fondo es la *corriente*

miniatura post-sináptica espontánea (mPSC, por sus siglas en ingles), la cual es registrada en la ausencia de estimulación presináptica. La mPSC es causada por eventos aleatorios en la maquinaria de transmisión sináptica como la apertura espontánea del depósito de calcio intracelular, los canales ruidosos sinápticos de calcio, el gatillo espontáneo de la vía de liberación de vesículas o la fusión espontánea de las vesículas a la membrana.

1.2.1.1.1.3 Ruido Sensorial

La estimulación externa sensorial es intrínsecamente ruidosa porque va acompañada de una estimulación termodinámica o por una cuantificación mecánica. En el primer estado de la percepción, la energía de un estímulo sensorial es convertida en una señal química o en una señal mecánica. El siguiente proceso es la amplificación de las señales sensoriales y su conversión a señales eléctricas, ya sea de modo directo o por medio de la cascada de segundos mensajeros.

Cualquier ruido sensorial que esté presente o se genere durante el proceso de amplificación incrementará la variabilidad en cada prueba.

El ruido en sus diferentes presentaciones provoca un efecto positivo en los procesos cognitivos de alto orden.

Bejjanki y colaboradores (2011) demostraron que la corteza cerebral utiliza señales aparentemente caóticas o ruidosas para representar el ambiente de un individuo y dicho ruido refuerza notablemente la capacidad de procesamiento de información en el cerebro, lo cual permite al individuo tomar decisiones.

1.2.1.2 Resonancia Estocástica

En el campo de la física, el término *resonancia* se conoce como un fenómeno propio de algunos sistemas físicos susceptibles a vibrar. Cuando se excitan dichos sistemas con frecuencias muy próximas o iguales a la propia, fluctúan y aumentan considerablemente la amplitud de sus oscilaciones.

La palabra *estocástica* refiere a la secuencia del azar (Enciclopédico, 2009; De la Lengua Española, 2007).

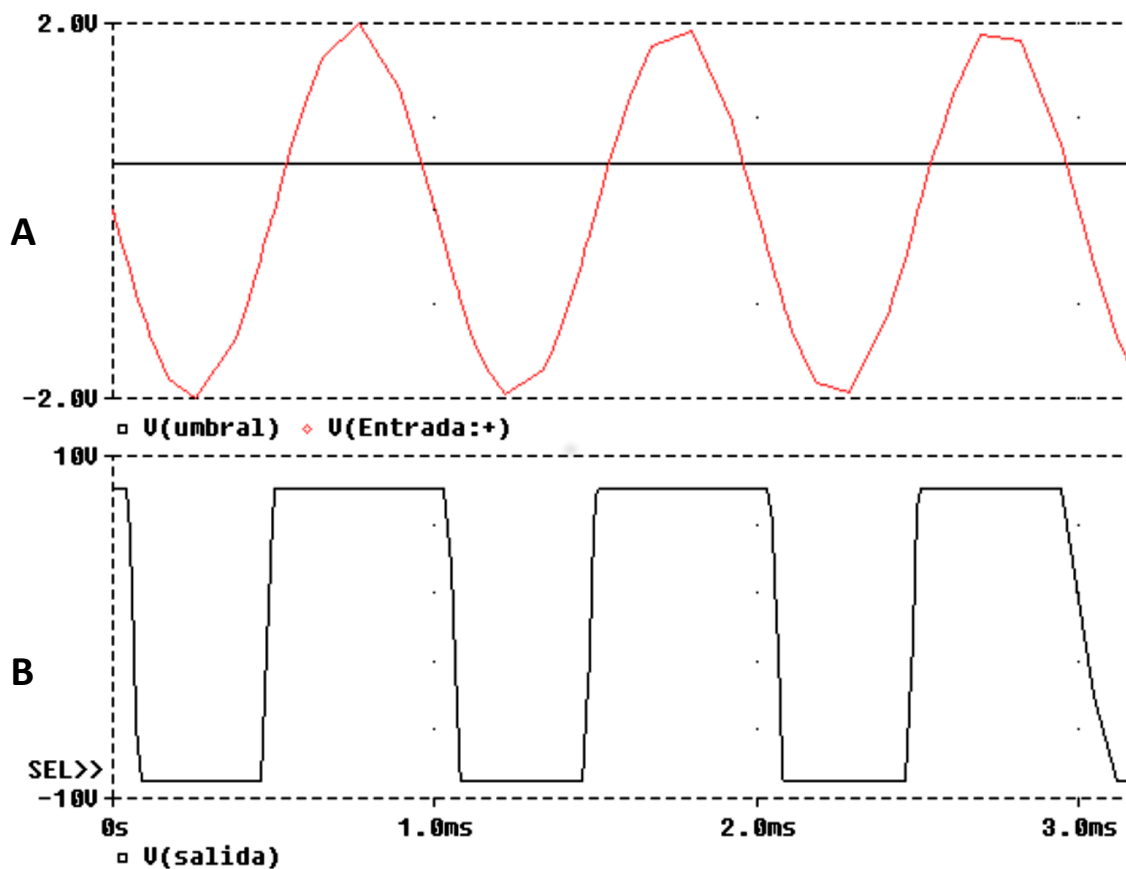


Figura 8. – Entrada y salida del comparador (sistema no lineal). A) Estímulo de entrada periódica junto con el umbral de disparo. B) Señal de salida cuadrada a la respuesta de la señal al sobrepasar el umbral (Tomada de Álvarez y Fajardo, 2002).

Otros términos que están implícitos en el término resonancia estocástica, son: el ruido y sistemas no lineales.

Un sistema no lineal es aquel en el cual no existe relación proporcional entre la entrada y la salida del sistema. Un ejemplo es el sistema de un comparador, en el cual su salida es positiva si la entrada supera cierto umbral y negativa en el caso contrario (Figura 8) (Álvarez & Fajardo, 2002).

La adición de diferentes intensidades de ruido a una señal débil o subumbral a un sistema no lineal puede derivar al fenómeno de Resonancia Estocástica. En los sistemas no lineales y bajo ciertas circunstancias, un ruido puede ser benéfico para las señales débiles, las cuales son señales con amplitud máxima por debajo de un umbral determinado de percepción. Los beneficios del ruido se demuestran por la variabilidad en el funcionamiento de un sistema ante diferentes niveles del ruido.

La Resonancia Estocástica es un fenómeno que se manifiesta en sistemas no lineales y que provoca un aumento en las respuestas de un sistema debido a que son amplificadas y optimizadas al agregar un nivel óptimo de ruido (Benzi y cols., 1981; Bulsara y cols., 1991; Douglass y cols., 1993; Bezrukov y Vodyanoy, 1995; Gammaitoni y cols., 1998; Manjarrez y cols., 2003).

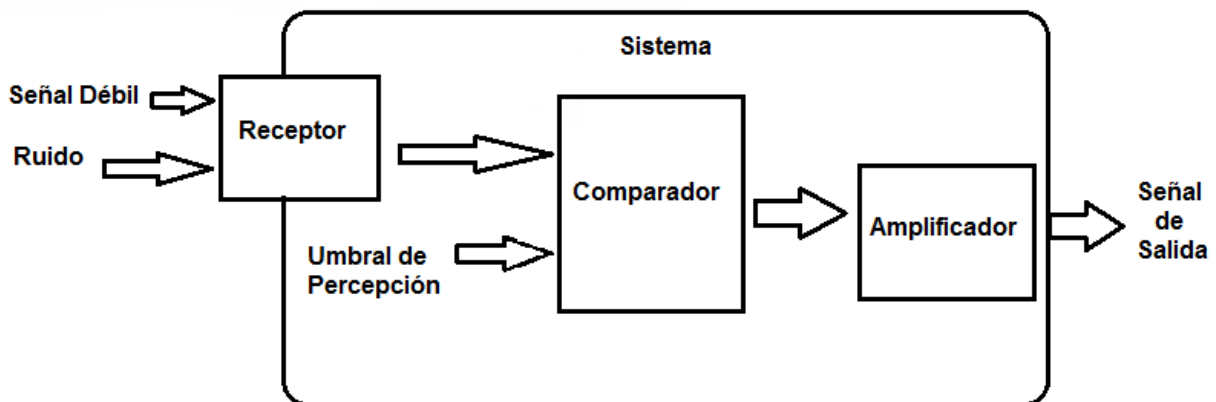


Figura 9.- Esquema del proceso del efecto del ruido sobre un sistema no lineal (Modificada de Álvarez y Fajardo, 2002).

La figura 9 representa el proceso del efecto del ruido sobre la respuesta de un sistema no lineal en forma de diagrama. Dicho proceso consta de tres módulos principales:

1. El generador de señal periódica de amplitud y frecuencia variable
2. El generador de ruido
3. El circuito detector de señal

La primera etapa consiste en la recepción de ruido y de una señal periódica con una amplitud pequeña. La segunda etapa la cumple el comparador, el cual genera un valor positivo a la salida si la señal con ruido supera el nivel umbral y un valor negativo si sucede lo contrario. La última etapa es la amplificación encargada de mejorar, filtrar y amplificar la señal (Álvarez y Fajardo, 2002).

De acuerdo a Gammaitoni y colaboradores (1998), la resonancia estocástica requiere de tres componentes básicos:

1. Una barrera de activación energética o tipo umbral.
2. Una señal de entrada débil o entrada coherente.
3. Una fuente de ruido que es agregada al sistema o adicionada a la señal de entrada débil.

La resonancia estocástica ha sido estudiada multidisciplinariamente por más de 25 años en una gran variedad de sistemas, entre los cuales destacan: dispositivos semiconductores, reacciones químicas e incluso células mecanorreceptores y grupos neuronales.

El concepto de *resonancia estocástica* fue propuesto por Benzi y colaboradores en 1981. El término describe cómo las fluctuaciones de diferentes variables ambientales dan origen a la ciclicidad de las eras glaciares. Por lo tanto, el término *resonancia estocástica* se introdujo para describir el proceso por el cual, la respuesta de un sistema dinámico y biestable depende de una fuerza débil y periódica que experimenta un comportamiento resonante como una función de perturbación aleatoria – *ruido* – (McDonnell y cols., 2009).

Aunque el término ha cambiado a lo largo del tiempo, McDonnell y colaboradores (2009) mencionan que, al estudiar la resonancia estocástica, existen diversos puntos a considerar entre los cuales destacan:

- Al agregar ruido como estímulo externo no prueba que las neuronas o las funciones del cerebro dependan de fuentes internas ruidosas. McDonnell atribuye el término de resonancia estocástica intrínseca a la fuente interna ruidosa que ocasiona una mejoría en los procesos del sistema nervioso central.
- Las señales de entradas periódicas no son necesarias para estudiar los efectos del ruido en un sistema no lineal.
- En experimentos de neuronas sensoriales, es recomendable utilizar estímulos basados en escenarios naturales que imiten las señales de entrada para que sean procesadas por dichas neuronas.
- No necesariamente el sistema va a mejorar al aumentar el ruido.
- La resonancia estocástica no es una técnica, es un fenómeno observable que se puede aprovechar.

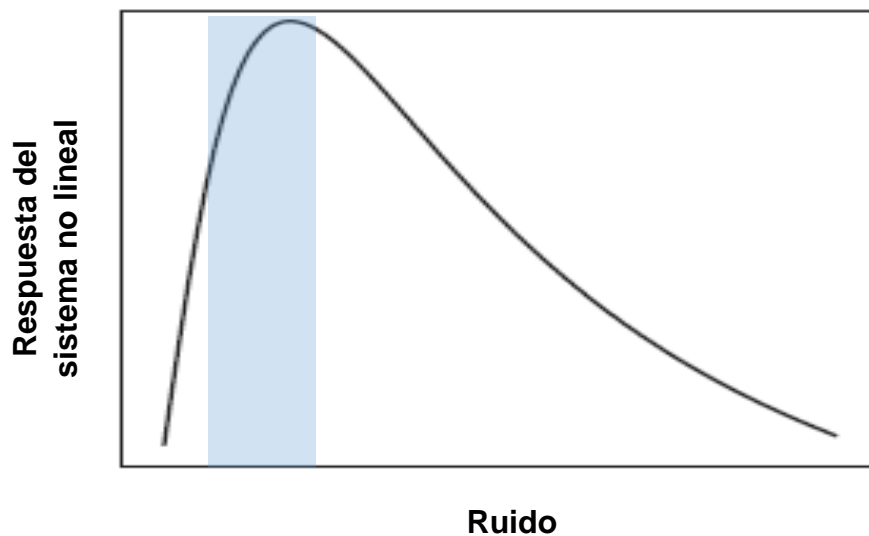


Figura 10. – Gráfica característica de la resonancia estocástica con forma de U invertida. En azul se representa el aumento máximo de la respuesta a una intensidad óptima de ruido (Modificada de McDonnell y cols., 2009 y Aihara y cols., 2010).

Una forma para evidenciar la resonancia estocástica es que el gráfico obtenido de la relación entre la detección del comportamiento del sistema no lineal y el ruido revele una U invertida. En dicho gráfico, es apreciable un aumento máximo de la respuesta a una amplitud óptima de ruido tal como se muestra en la figura 10.

McDonnell y colaboradores (2009) concluyen que el desempeño de un sistema no lineal, al cual le fue adicionado ruido, es mucho mayor que el de un sistema no lineal sin él.

1.2.1.2.1 Resonancia Estocástica en el Sistema Nervioso Central

La primera descripción de los efectos de la resonancia estocástica sobre el sistema nervioso fue elaborada por Douglass y colaboradores (1993) en los mecanorreceptores de la langosta, seguido por Levin y Miller (1996) en el sistema mecanosensorial del grillo. Collins y colaboradores (1996) presentaron una teoría para la caracterización de la resonancia estocástica en sistemas excitables con señales periódicas y señales ruidosas en mecanorreceptores cutáneos de la rata.

Gluckman y colaboradores (1996 y 1998) fueron los primeros en describir la resonancia estocástica en redes neuronales de rebanas de cerebro de mamífero. Ellos demostraron que el ruido tiene un papel importante en el procesamiento de información en el cerebro al utilizar campos eléctricos para estimular de forma ruidosa a una rebanada de hipocampo. Los autores confirman que, a un nivel óptimo de ruido, aumenta la probabilidad de disparo de las neuronas. Además, observaron un valor máximo de la relación señal-ruido (SNR) de la respuesta del sistema ante un nivel intermedio de ruido (Figura 11).

Normalmente, el efecto del ruido en humanos se reporta y estudia en diversos sistemas sensoriales (percepción táctil, auditiva y visual) en donde la señal y el ruido aplicado son de la misma modalidad sensorial. Para demostrar la resonancia estocástica dentro del cerebro humano, Kitajo y colaboradores (2003) realizaron experimentos psicofísicos y obtuvieron respuestas del comportamiento visual

optimizadas por la presencia de ruido. Así mismo, lograron comprobar la existencia de interacciones binoculares dinámicas en el cerebro humano.

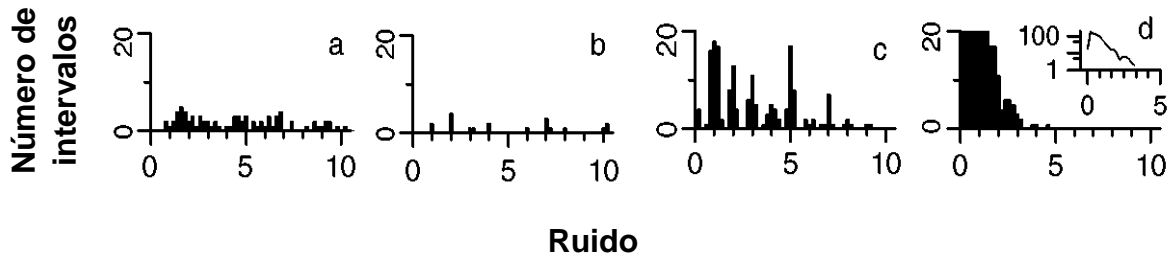


Figura 11.- Histograma de los intervalos interespigas. Demostración de los efectos del ruido. A) Aplicación de un estímulo ruidoso. B) Aplicación del estímulo subumbral adicionado con un nivel mínimo de ruido. C) Aplicación del estímulo subumbral adicionada con diferentes niveles de ruido. D) Aplicación de un estímulo alto adicionado con diferentes niveles de ruido (Tomada de Gluckman y cols., 1998).

Diversas ideas surgieron sobre la emergencia de la Resonancia Estocástica directamente en el sistema nervioso central. Manjarrez y colaboradores (2003) demostraron los efectos del ruido, así como la emergencia de la resonancia estocástica en los potenciales provocados a nivel de la médula espinal y a nivel cortical en una preparación íntegra. Para demostrarlo, utilizaron estímulos periódicos táctiles a los cuales adicionaron estímulos táctiles ruidosos en el cojinete de la extremidad posterior del gato.

Posteriormente Manjarrez y colaboradores (2007) realizaron experimentos psicofísicos y observaron los efectos del ruido auditivo en las señales visuales. Los resultados demuestran que la resonancia estocástica se aprecia incluso al utilizar una modalidad sensorial junto con otra modalidad de forma ruidosa.

En 2012, Manjarrez y colaboradores demostraron que el ruido mejora la estabilidad en la detección y la transmisión de las señales en un sistema sensorimotor durante una actividad motora.

Méndez-Balbuena y colaboradores (2015) examinaron los efectos de la resonancia estocástica en los potenciales visuales provocados modulados por la adición de ruido táctil. Los resultados obtenidos fueron satisfactorios. Concluyeron que los potenciales visuales provocados tienen una máxima potencialización a un nivel óptimo de ruido.

La resonancia estocástica multisensorial es un fenómeno en el cual un nivel óptimo de ruido de una modalidad sensorial aumenta las respuestas provocadas en el cerebro proveniente de otra modalidad sensorial. Dicho fenómeno fue descrito por primera vez en experimentos psicofísicos en humanos (Manjarrez y cols., 2007).

Por otra parte, Lugo y colaboradores (2008 y 2012) estudiaron los efectos psicofísicos del ruido táctil en la percepción visual, del ruido auditivo en la sensación táctil, visual y propioceptiva y de la habilidad de escuchar y entender palabras basándose en la observación de la gesticulación mejora en condiciones de ambiente ruidoso.

Recientemente, Méndez-Balbuena y colaboradores (2015) concluyeron que en el sistema nervioso central existen neuronas multisensoriales que participan en la integración visuotáctil.

En diversos trabajos se logró observar la resonancia estocástica a diferentes niveles del sistema nervioso, desde nivel neuronal poblacional hasta canales iónicos. El ruido puede ser un factor benéfico para la apertura de los canales iónicos o en su defecto en su excitabilidad.

1.2.1.2.1.1 Resonancia Estocástica a nivel de canales iónicos

Bezrukov y Vodyanoy (1995 y 1997) realizaron observaciones de la resonancia estocástica en un sistema de canales iónicos dependientes de voltaje. Los canales estaban compuestos por el péptido de alameticina, el cual promueve la formación

de un canal iónico en la bicapa lipídica con una alta dependencia de activación al voltaje.

Bezrukov y Vodyanov, observaron que al aplicar un campo eléctrico, se incrementa el número de moléculas que cruzan la membrana a través de la apertura de canales. Los resultados sugieren que el canal de alameticona es un buen modelo para estudiar los mecanismos básicos de los canales dependientes de una señal eléctrica.

Gluckman y colaboradores (1998) realizaron un modelo neuronal, el cual consistió en que a un arreglo de diez neuronas con un soma no concéntrico con respecto a sus dendritas. En dicho modelo, evaluaron la respuesta del conjunto neuronal ante la adición de un campo eléctrico. Ellos encontraron que el campo eléctrico polariza la neurona, el cual cambia la potencial de membrana y afecta el umbral para el inicio de un potencial de acción.

También observaron que la relación señal ruido del espectro de potencia del número de eventos incrementa a un nivel de ruido determinado. Los eventos consistieron en la actividad grupal de la red neuronal, el número de espigas de cada neurona y el número de espigas de una sola neurona que se encuentra en el centro de la red neuronal.

Schmid y colaboradores (2001) consideraron las propiedades estadísticas de generar potenciales de acción por cúmulos de canales de sodio. Para ello, emplearon un modelo de neuronal del tipo Hodgkin-Huxley y observaron que existen fluctuaciones relacionadas con el tamaño de los cúmulos de canales. Es decir, emerge un efecto tamaño-resonante el cual se compara con la resonancia estocástica. Concluyeron que al adicionar un ruido sináptico ocurre la resonancia estocástica.

En ocasiones, la célula exhibe actividad de espigas espontáneas debido a la presencia de ruido interno del canal. Este fenómeno solo ocurre en tamaños muy grandes de cúmulos de canales (Jung y Shuai, 2001).

1.2.1.2.1.2 Resonancia estocástica a través de la estimulación eléctrica transcraneal

En el ámbito clínico, las mediciones de las respuestas motoras provocadas por estimulación eléctrica transcraneal ayudan en el monitoreo intraoperatorio de las vías de conducción motora en el cerebro y la médula espinal. Investigaciones en roedores epilépticos mostraron resultados favorables que concluyen que la retroalimentación de la estimulación eléctrica transcraneal reduce dramáticamente las espigas y las ondas asociadas a los episodios de epilepsia. La estimulación eléctrica transcraneal es una herramienta efectiva en el campo clínico para reducir patrones patológicos del cerebro en pacientes resistentes a fármacos (Rothwell y cols. 1994; Calancie y cols. 1998).

Van der Groen y Wenderoth (2016) realizaron estimulaciones transcraneales de modalidad ruidosa en la corteza visual. Determinaron que un ruido transcraneal a una intensidad óptima, incrementa la detección de estímulos visuales subumbrales. Observaron que, al incrementar la corriente ruidosa, la precisión en la cual los pacientes detectaban los estímulos visuales tenía una función de U invertida. Esta propiedad de U invertida es características del fenómeno de la resonancia estocástica.

2. Planteamiento del Problema

Las conclusiones de los trabajos anteriormente presentados demuestran que la resonancia estocástica ocurre al adicionar una intensidad óptima de ruido a un sistema biológico (Faisal y cols., 2008; Bulsara y cols., 1991; Buhmann y Schulten, 1986; Benzi y cols., 1981; Douglass y cols., 1993; Bezrukov y Vodyanoy, 1995, 1997; Gammaitoni y cols., 1998; Manjarrez y cols., 2003, 2007, 2012; McDonnell y cols., 2009; Levin y Miller, 1996; Gluckman y cols., 1996 y 1998; Kitajo y cols., 2003; Méndez-Balbuena y cols., 2015; Lugo y cols., 2008 y 2012; Van der Groen y Wenderoth, 2016). El ruido logra incrementar la detección de estímulos subumbrales, amplificar la actividad neuronal y aumentar las respuestas provocadas de la corteza.

El impacto de la resonancia estocástica se ha incrementado notablemente en los últimos años. Día a día, el nuevo conocimiento disminuye las limitaciones en la investigación de la resonancia estocástica en diferentes campos de la ciencia. Tal es el caso del estudio de la resonancia estocástica por medio de la fotoestimulación optogenética ruidosa, la cual fue introducida por primera vez en nuestro laboratorio (Huidobro y cols., 2017). Investigaciones recientes comprueban que las respuestas neuronales presentan una actividad máxima al adicionar una fotoestimulación ruidosa óptima sobre el cerebro. Estos resultados demuestran que, la fotoestimulación ruidosa de la corteza cerebral en ratones transgénicos amplifica las señales sinápticas sensoriales (Huidobro y cols., 2017).

Los resultados de Van der Groen y Wenderoth (2016) nos llevan a cuestionar el factor originario del incremento de la percepción de los estímulos sensoriales débiles. Cuestionamos si dicho incremento se debe a la estimulación neuronal o a una estimulación externa. Una estimulación externa es, por ejemplo, la estimulación conjunta de músculos craneales y piel del cuero cabelludo, la cual sería un muy grave contaminante artefactual.

De estos antecedentes, surge el propósito de nuestra investigación: Identificar los efectos de la estimulación eléctrica ruidosa directamente sobre la corteza

somatosensorial y auditiva de la rata, en lugar de emplear la fotoestimulación. También, caracterizaremos el efecto de dicha modalidad de estimulación ruidosa en la magnitud de la corriente de Na^+ en neuronas piramidales disociadas de las cortezas auditiva y somatosensorial.

3. Hipótesis

- 1) La adición cortical de un nivel óptimo de ruido eléctrico aumenta la relación señal ruido de los potenciales provocados auditivos y somatosensoriales de la corteza cerebral ante estímulos sensoriales periódicos.
- 2) La adición de un nivel óptimo de ruido eléctrico aumenta la amplitud de las corrientes de Na^+ de neuronas piramidales de la corteza somatosensorial y auditiva.

4. Objetivos

4.1 Objetivos de la preparación *in vivo*

4.1.1 Objetivo General de la preparación *in vivo*

Analizar los efectos del ruido eléctrico aplicado en la corteza cerebral sobre la relación señal ruido de los potenciales provocados corticales auditivos y somatosensoriales.

4.1.2 Objetivos específicos de la preparación *in vivo*

- 1) Analizar el efecto de diferentes niveles de ruido eléctrico aplicado sobre la corteza cerebral de la rata *in vivo*, sobre los potenciales de campo provocados por estímulos somatosensoriales.

- 2) Analizar el efecto de diferentes niveles de ruido eléctrico aplicado sobre la corteza cerebral de la rata *in vivo*, sobre los potenciales de campo provocados por estímulos sensoriales auditivos.

4.2 Objetivos de la preparación *in vitro*

4.2.1 Objetivo General de la preparación *in vitro*

Analizar los efectos del ruido eléctrico sobre la amplitud de las corrientes de Na⁺ en neuronas piramidales aisladas de las cortezas auditiva y somatosensorial de la rata.

4.2.2 Objetivos específicos de la preparación *in vitro*

- 1) Caracterizar el efecto de la inyección de diferentes niveles de ruido eléctrico sobre la amplitud de la corriente de Na⁺ en neuronas aisladas de la corteza somatosensorial primaria de la rata.
- 2) Caracterizar el efecto de la inyección de diferentes niveles de ruido eléctrico sobre la amplitud de la corriente de Na⁺ en neuronas aisladas de la corteza auditiva de la rata.

5. Metodología

Nuestros experimentos se realizaron en el Laboratorio de Neurofisiología Integrativa y en el Laboratorio de Neuromodulación del Instituto de Fisiología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Para desarrollar nuestro protocolo *in vivo*, empleamos 13 ratas macho adultas (240-415 gr). A cada una de las ratas utilizadas las hemos clasificado como sujeto experimental, dividiendo en dos grupos: grupo del área auditiva y grupo del área somatosensorial. Para nuestro protocolo *in vitro*, empleamos un total de 10 ratas macho juveniles (100-150 gr).

Todos nuestros experimentos se desarrollaron en conformidad con la norma oficial NOM-062-ZOO-1999 así como los protocolos internos para el manejo y experimentación en modelos animales.

Todos nuestros sujetos experimentales fueron provistos por el Bioterio Claude Bernard de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

5.1 Preparación *In vivo*

Sometimos a cada sujeto experimental a una preanestesia de Isoflurano a 1.5 % y 98.5% de oxígeno. Posteriormente la anestesia a la que sometimos a los especímenes consistió en una mezcla de Xilazina (10 mg/kg) y Ketamina (100 mg/kg). 30 minutos después de la primera dosis de anestesia, aplicamos una dosis de soporte a una proporción del 20 % de la dosis inicial. Conforme el experimento continuó, la dosis de anestésico se suministró aproximadamente cada hora a una proporción del 10% al 15% inicial de acuerdo la estabilidad del sujeto.

Colocamos a cada sujeto experimental en un aparato estereotáxico para roedor. La cabeza se sujetó e inmovilizó con la intención de permitir el acceso la región temporal. Posteriormente, realizamos una craneotomía temporo-parietal con el fin

de descubrir la corteza somatosensorial o la corteza auditiva de acuerdo con el protocolo a desarrollar.

5.1.1 Método de registro *In vivo*

Registramos los potenciales provocados con electrodos de plata clorurada, (Ag-Cl, 200 μm de diámetro) los cuales colocamos sobre la corteza cerebral somatosensorial o auditiva.

La actividad eléctrica cortical se registró con una frecuencia de muestreo de 50 KHz. Las señales eléctricas registradas se amplificaron a través de un amplificador Astromed-Grass (Filtro pasabanda, 0.05 a 30 Hz). Posteriormente, fueron digitalizadas con un sistema Digidata 1440 (Dispositivos moleculares, Axon Instruments).

5.1.2 Caracterización de estímulos *In vivo*

En el experimento *in vivo*, realizamos dos diferentes paradigmas experimentales de acuerdo con el estímulo periódico a emplear: somatosensorial o auditivo. El paradigma para evaluar la vía somatosensorial consistió en estímulos periódicos mecánicos en las vibrisas junto con una estimulación ruidosa eléctrica. El protocolo para evaluar la vía auditiva, consistió en estímulos periódicos sonoros biaurales y una estimulación ruidosa eléctrica sobre la corteza auditiva primaria. A continuación, describimos cada tipo de estimulación presentada.

5.1.2.1 Estímulo periódico mecánico

Aplicamos un estímulo mecánico en las vibrisas de la rata mediante un estimulador-transductor mecánico Chubbuck (1966).

El estímulo consistió en pulsos prodráctiles con una fuerza aproximada de 2.69 mN, un desplazamiento de 87 μm y una duración de 5 ms a 1 Hz de frecuencia durante 32 segundos.

La fuerza del estímulo se ajustó para producir potenciales provocados a un 30% de la magnitud pico (P1) a pico (N1) máxima obtenida. Dicho estímulo se definió a partir de una curva entrada-salida compuesta de 12 niveles de estimulación mecánica.

5.1.2.2 Estímulo periódico auditivo

La estimulación auditiva se aplicó a través de dos bocinas (PIEZO Transducer, Radio Shack) posicionadas biauralmente y conectadas al estimulador Master-8, AMPI.

El estímulo auditivo consistió en pulsos cuadrados de aproximadamente 60 dB de amplitud y 1 ms de duración a 1 Hz de frecuencia, durante 32 segundos.

La intensidad de estimulación auditiva se ajustó para producir potenciales provocados a un 30 % del valor máximo de amplitud pico a pico.

5.1.2.3 Estímulo eléctrico ruidoso

Aplicamos, de manera continua y aleatorizada, cinco niveles de estimulación eléctrica ruidosa a la corteza sensorial de interés a través de dos electrodos bipolares de plata clorurada.

Empleamos el generador de voltaje-corriente ISO-FLEX (A.M.P.I., Jerusalem) para producir corriente eléctrica. El ruido se adicionó a través de un generador de ruido WaveTek, el cual controló el disparo de la corriente eléctrica. La amplitud de la corriente de salida comprendió un rango de intensidad promedio desde 0 μA hasta 112.35 μA .

En la figura 12 mostramos las propiedades del ruido que se aplicó sobre la corteza somatosensorial y auditiva. La figura 12-A muestra el espectro de potencia del ruido inyectado por el ISO-FLEX. El perfil del espectro muestra un ruido Browniano, pues el poder espectral corresponde a una morfología que resulta de la función de frecuencia $1/F^2$.

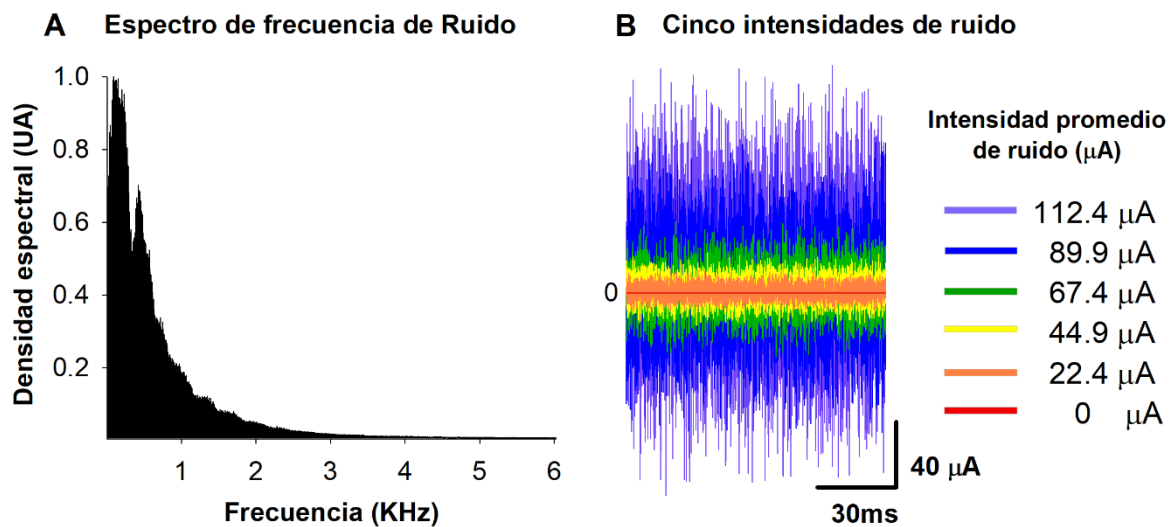


Figura 12.- Representación de las propiedades del ruido aplicado a la corteza somatosensorial y auditiva primaria. A) Representación del espectro de potencia del ruido normalizado. B) Ejemplificación de los diferentes niveles de ruido utilizados en la inyección de corriente.

La figura 12-B muestra la representación de los cinco niveles de ruido que abarcó la estimulación ruidosa. La representación del ruido en color rojo representa la **estimulación control**, en donde no se aplicó corriente al sistema ($0\mu\text{A}$). La representación del ruido en color anaranjado muestra el **primer nivel** de ruido administrado al sistema, el cual consistió en un ruido una intensidad promedio de ruido de $22.4 \mu\text{A}$. La representación del ruido en color amarillo ejemplifica el **segundo nivel** de ruido que se suministró al sistema, el cual consistió en una estimulación ruidosa promedio de $44.9 \mu\text{A}$. La representación del ruido en color verde muestra el **tercer nivel** de ruido administrado al sistema, el cual consistió en una intensidad promedio de $67.4 \mu\text{A}$. La representación del ruido azul muestra el **cuarto nivel** de ruido que se suministró a la neurona, el cual abarca una

intensidad promedio de $89.9 \mu\text{A}$. La representación en color morado ejemplifica el **quinto nivel** de ruido que se aplicó, el cual tiene una intensidad promedio de $112.4 \mu\text{A}$.

5.1.3 Arreglos experimentales

Desarrollamos dos tipos de preparaciones experimentales para cumplir los objetivos planteados. Cada preparación corresponde al tipo de estimulación periódica a presentar: somatosensorial y auditivo.

5.1.3.1 Arreglo experimental sobre la vía somatosensorial

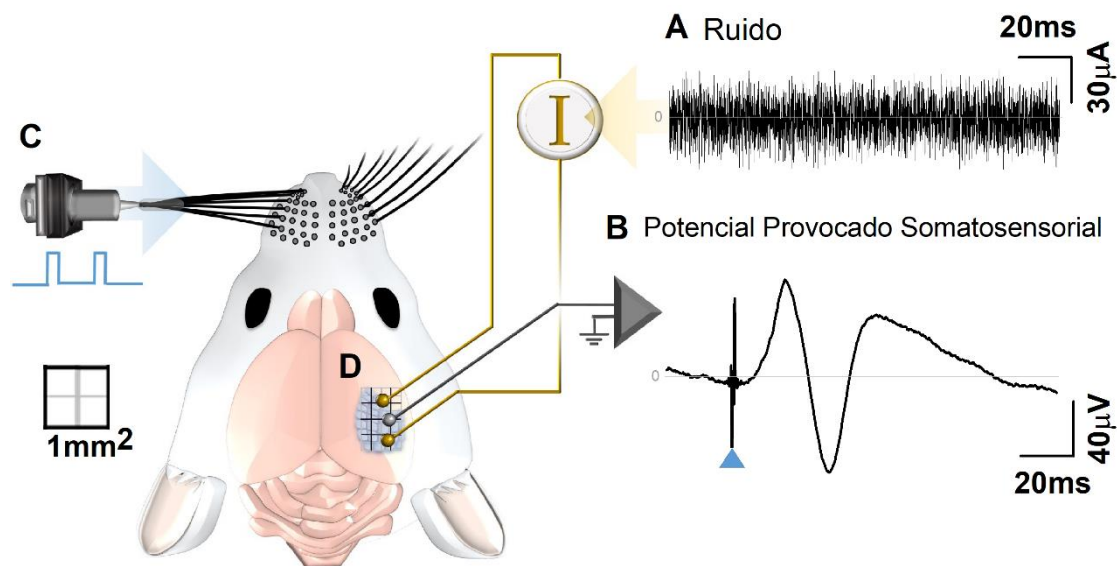


Figura 13.- Representación esquemática de la estimulación somatosensorial. **A)** Representación de la estimulación ruidosa con corriente eléctrica. **B)** Ilustración de un Potencial Provocado Somatosensorial (PPS). **C)** Representación de la estimulación mecánica (1 Hz-5ms). **D)** Corteza somatosensorial primaria.

La figura 13 muestra un esquema general del paradigma experimental correspondiente a la exploración de la actividad de la corteza somatosensorial. La figura 13-A muestra una ilustración del estímulo eléctrico ruidoso sobre la corteza somatosensorial. La figura 13-B muestra un potencial provocado típico que se obtiene al colocar un electrodo de registro sobre la corteza somatosensorial primaria. En la figura 13-C podemos ver una representación esquemática del estímulo mecánico sobre las vibrisas de la rata. La ubicación de la corteza somatosensorial de la rata es apreciable en la figura 13-D, donde además se muestra una representación de una hoja milimétrica que abarca la dimensión promedio del área somatosensorial. El área somatosensorial se encuentra a -2.21 ± 1.95 mm con respecto a Bregma y 6.2 ± 1 mm con respecto a la cisura longitudinal medial.

5.1.3.2 Arreglo experimental sobre la vía auditiva

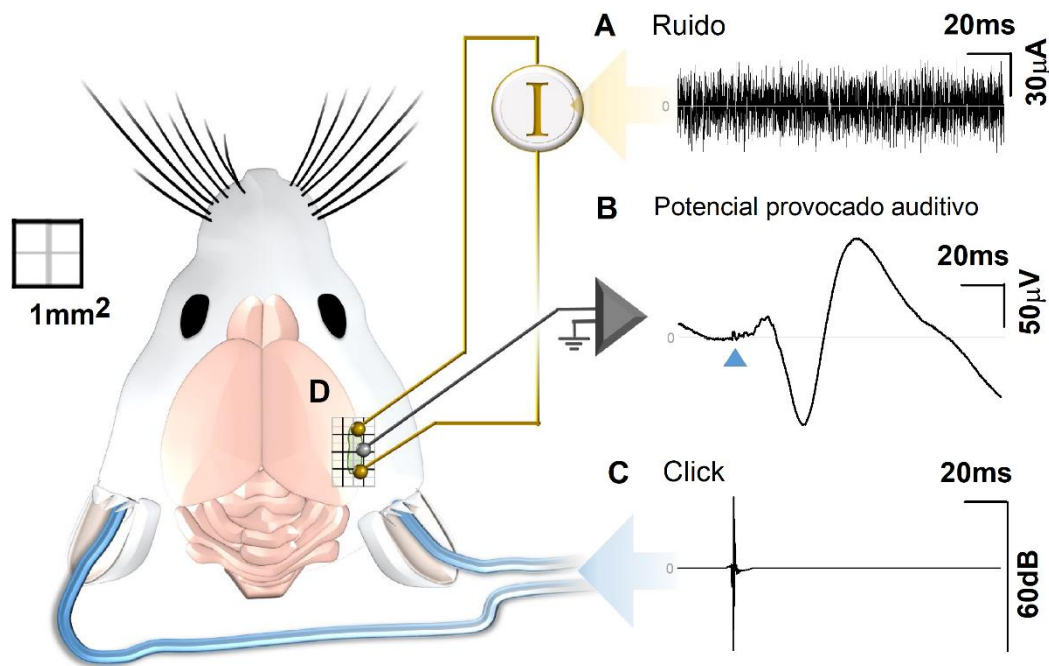


Figura 14.- Representación esquemática de la estimulación auditiva. **A)** Representación de la estimulación ruidosa con corriente eléctrica. **B)** Ilustración de un Potencial Provocado Auditivo (PPA). **C)** Representación de la estimulación periódica auditiva (1 Hz-1ms) **D)** Corteza Auditiva.

La figura 14 muestra un esquema general del paradigma experimental de la corteza auditiva. La figura 14-A muestra una ilustración del estímulo eléctrico ruidoso sobre la corteza auditiva. La figura 14-B muestra un típico potencial provocado que se obtiene de colocar un electrodo de registro sobre la corteza auditiva primaria. En la figura 14-C podemos ver una representación esquemática del estímulo periódico biaural sobre la vía auditiva. La ubicación de la corteza auditiva de la rata es apreciable en la figura 14-D, donde además se muestra una representación de una hoja milimétrica que abarca la dimensión del área auditiva. El área auditiva se encuentra a -4.8 ± 1.5 mm con respecto a Bregma y a 7.5 ± 0.3 mm de la cisura longitudinal medial.

5.1.4 Protocolos experimentales

Realizamos dos protocolos experimentales. Diseñamos el primer protocolo con el objetivo de definir la intensidad de estimulación periódica. Diseñamos el segundo protocolo, el cual denominamos *ejecución experimental*, para probar la respuesta del sistema ante cinco diferentes intensidades de ruido eléctrico. A continuación, describimos cada uno de ellos.

5.1.4.1 Definición de la intensidad de estimulación periódica

Previo al desarrollo de las ejecuciones experimentales, evaluamos la magnitud de respuesta del sistema. Aplicamos 12 diferentes intensidades de estimulación periódica. Posteriormente, medimos la amplitud del pico negativo (N1) al pico positivo (P1) de la respuesta correspondiente a cada intensidad (Figura 15).

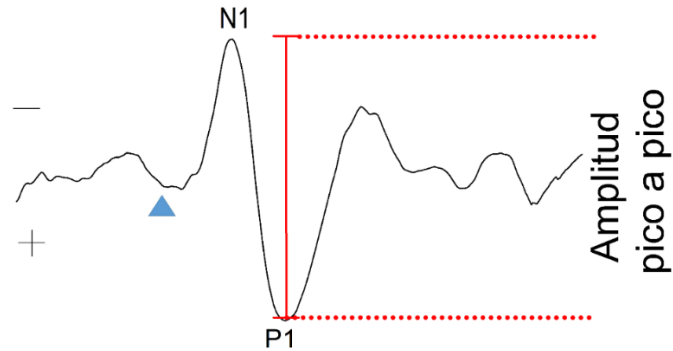


Figura 15.- Representación gráfica de la obtención de la amplitud de pico a pico a partir de los componentes N1 y P1 del potencial provocado.

Al obtener todos los valores, elegimos el nivel de estimulación periódica cuya intensidad provocara una respuesta del 30% a 50% de magnitud respecto a la de mayor amplitud (saturación).

Dicho nivel se empleó para desarrollar las ejecuciones experimentales siguientes. A lo largo del desarrollo de la fase experimental, el nivel de estimulación periódica se modificó discretamente a valores circundantes al dispuesto inicialmente debido al cambio de excitabilidad del sistema.

Representamos gráficamente la relación estímulo-respuesta en una curva entrada-salida para cada sujeto. A cada representación gráfica le realizamos un ajuste logarítmico para apreciar los niveles ante los cuales el sistema respondía con mayor amplitud y llegaba a un estado de saturación.

5.1.4.2 Ejecución experimental

Cada ejecución experimental consistió en la aplicación de manera continua y aleatoria cinco niveles de estimulación eléctrica ruidosa sobre la corteza auditiva o somatosensorial a través de dos electrodos bipolares de plata clorurada. La corriente fue producida por un generador de voltaje-corriente ISO-FLEX (AMPI, Jerusalem). El estimulador de ruido Wavetek controló el disparo de la corriente

eléctrica. La amplitud de la corriente de salida osciló a una intensidad promedio desde 0 μ A hasta 112.35 μ A. El espectro de potencia del ruido se observa en la figura 6.

5.2 Preparación *in vitro*

El protocolo de disociación aguda de neuronas de la corteza cerebral y áreas subcorticales se basa en el método publicado por Flores-Hernandez y colaboradores (2000-2002), André y colaboradores (2004) y Ávila-Ruiz y colaboradores (2014).

Anestesiarnos a los sujetos experimentales con halotano y posteriormente los decapitamos.

Disecionamos el cerebro de cada sujeto en una solución fría de isetionato con bajo Ca: isetionato de sodio de 140 mM, KCL a 2 mM, MgCl₂ a 2 mM, CaCl₂ a 0.1 mM, glucosa a 23mM, HEPES a 15mM, y ajustamos el pH a 7.4, 300-310 mOsm/L, de suplemento que contiene: ácido pirúvico a 1 mM, Glutación a 0.005 mM, NG-nitro-L-arginina a 0.1mM, ácido quinurénico a 1 mM, burbujeada con oxígeno.

Subsecuentemente obtuvimos rebanadas de 350 μ m de las zonas de la corteza somatosensorial o auditivo al utilizar el vibratomo. Dejamos las rebanadas en reposo entre una a seis horas a una temperatura ambiente (20-22°C) en una solución salina equilibrada de Earle, a las cuales colocamos en una solución buffer de bicarbonato de sodio, suplementada con un compuesto de ácido pirúvico a 1 mM, glutación a 0.005 mM, NG-nitro-L-arginina a 0.1 mM, ácido quinurénico a 1mM y burbujeada a 95% de O₂/5% CO₂, pH=7.4 ajustado con NaOH y a una osmolaridad de 300-310 mOsm.

Después de una hora de incubación, colocamos cada rebanada en una digestión enzimática durante 15 minutos. Empleamos una cámara de crecimiento con 40 ml de solución salina equilibrada de Hank adicionada con un amortiguador HEPES burbujeada con oxígeno, el cual contuvo 0.75 mg/ml de Papaína a 35 °C,

suplementada con ácido pirúvico a 1 mM, glutatión a 0.005 mM, NG-nitro-L-arginina a 0.1 mM, ácido quinurénico 1 mM. Después de la digestión enzimática, lavamos el tejido con solución fría de isetionato y lo disociamos mecánicamente con pipetas Pasteur de diferentes calibres.

Posteriormente, colocamos las células en una caja Petri. Después de 10 minutos de incubación, lavamos las células con una solución fisiológica compuesta de NaCl a 140 mM, glucosa a 23 mM, HEPES a 15 mM, KCl a 2 mM, MgCl₂ a 2 mM, CaCl₂ a 1 mM y 1 % de fenol rojo, adicionada con oxígeno, pH=7.4 ajustada por NaOH, a 300-310 mOsm/L.

Tras la disociación, observamos con un microscopio invertido las células piramidales aisladas de la corteza somatosensorial o auditiva.

Seleccionamos las células de mayor tamaño que mantuvieran una forma piramidal o de pera, que su membrana fuera visiblemente lisa y densa, y que poseyera un menor número de dendritas. Una vez realizado la fijación, de acuerdo a la relación entre la capacitancia y el área de la neurona, por su tamaño las neuronas piramidales de mayor capacitancia pueden corresponder a las células encontradas en la capa V y VI.

5.2.1 Método de registro

Registramos la conductancia del ion sodio en las neuronas piramidales por la técnica de registro electrofisiológico de fijación de voltaje en configuración de célula completa de neurona agudamente disociada. Las corrientes de sodio fueron seleccionadas ya que son una de las corrientes con mayor importancia en la generación de un potencial de acción.

Para realizar la fijación de voltaje, utilizaremos un amplificador MultiClamp 700A controlado por el programa pClamp-10. Los registros electrofisiológicos se adquirieron con el sistema de conversión analógico-digital Digidata 1440 A. La

resistencia de los electrodos en el baño fue de 4 – 8 M Ω . Una vez que se haya roto el sello, la resistencia axial esperada fue de aproximadamente de 25 M Ω .

La composición de la solución interna para registrar las corriente de Na⁺ será: N-metil-D-glutamina (NMDG) a 175 mM, HEPES a 40 mM, MgCl₂ a 2 mM, ácido dietilenglicol (β -aminoetil éter) ácido tetraacético (EGTA) a 10 mM, fosfocreatina a 12 mM, Na₂ATP a 3 mM, Na₃GTP a 0.35 mM, leupeptina a 0.1 mM, pH= 7.3 con H₂SO₄, 265-270 mOsm/L. La solución externa se compuso de: NaCl a 127 mM, CsCl a 20 mM, BaCl₂ 5 mM, CaCl₂ a 2 mM, glucosa a 12 mM, HEPES a 10 mM, pH = 7.3 con NaOH, 300-305 mOsm /L. Esta solución externa bloquea las corrientes de potasio debido a la acción del Cesio y del Bario. Para eliminar las conductancias de calcio utilizamos cadmio a una concentración de 300 μ M. Y para comprobar que la corriente restante es la de sodio voltaje dependiente, realizamos en algunos registros el bloqueo de las corrientes de sodio por tetrodotoxina (TTX) a 1 μ M.

5.2.2 Caracterización de estímulos *In vitro*

5.2.2.1 Estimulación ruidosa

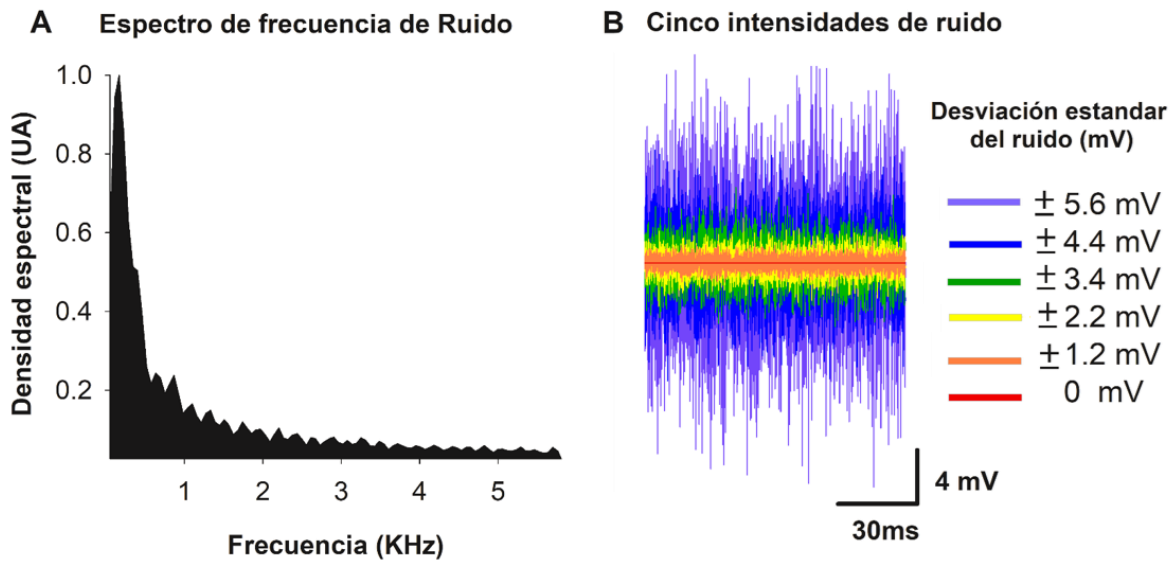


Figura 16.- Representación de las propiedades del ruido aplicado sobre las neuronas piramidales de la corteza auditiva y somatosensorial. A) Representación del espectro de potencia del Ruido. B) Representación de los 5 diferentes niveles de ruidos en términos de intensidad de voltaje en milivoltios.

La figura 16 muestra las propiedades del ruido que se utilizó sobre la rampa de estimulación control. La figura 16-A muestra una representación gráfica del espectro de potencia del ruido. El comportamiento del ruido se describe como ruido browniano. La figura 16-B muestra las diferentes intensidades de ruido con respecto a la desviación estándar por milivoltios. La representación del ruido en color rojo muestra la **estimulación control**. La representación de color anaranjado muestra el **primer nivel** de estimulación, el cual tuvo una intensidad de ± 1.2 mV. La representación del ruido en color amarillo muestra el **segundo nivel** de ruido, el cual tuvo una intensidad de ± 2.2 mV. La representación del ruido en color verde muestra el **tercer nivel** de estimulación ruidosa, cuya intensidad fue de ± 3.4 mV. La representación de color azul ejemplifica el **cuarto nivel** de ruido que se

presentó a las neuronas piramidales, el cual tuvo una intensidad de ± 4.4 mV. La representación del ruido en color morado representa el **quinto nivel** de estimulación ruidosa, el cual abarcó un rango promedio de ± 5.6 mV.

5.2.2.2 Estimulación periódica

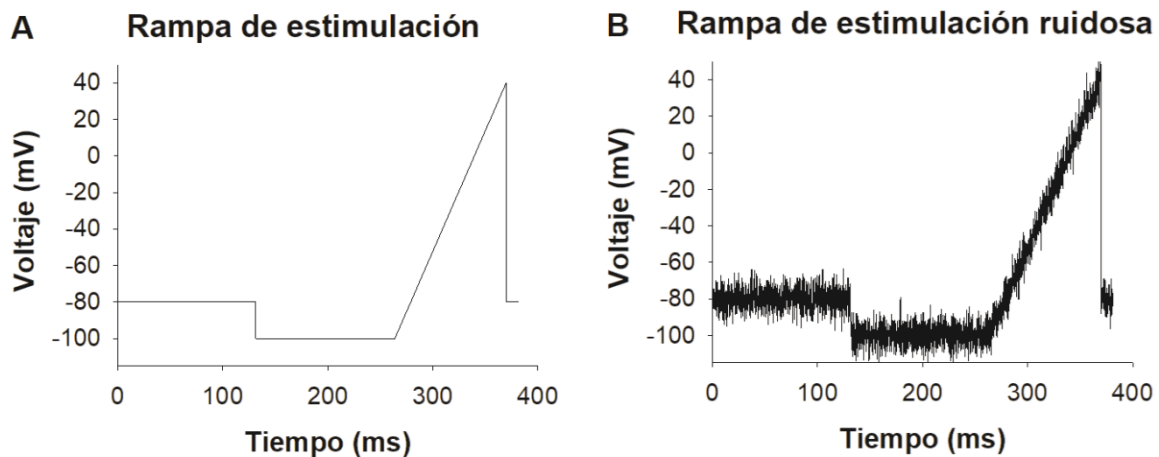


Figura 17.- Representación del protocolo tipo rampa para la estimulación de las neuronas piramidales. A) Representación sin ruido de la rampa de estimulación del inicio del protocolo hasta 400 ms después. B) Representación de la adición del ruido alto a la rampa de estimulación.

La estimulación de la neurona consistió en un protocolo de rampa, el cual inicia en -80 mV durante 140 ms (Figura 17). A continuación, hace un descenso a -100 mV, el cual dura 109 ms. En este punto inicia la rampa de -100 a +40 mV por un periodo de 100 ms. Para finalizar el estímulo regresa al voltaje basal de -80 mV hasta completar el protocolo de rampa de 900 ms. Este patrón se repetirá 10 veces para obtener una estimulación continua, además que podemos asegurar que, al agregar ruido, cada rampa será distinta una de la otra.

El protocolo de estimulación ruidosa consistió en adicionar a la rampa de estimulación cinco diferentes niveles de ruido eléctrico. El ruido se colocó sobre la

señal estímulo a diferentes intensidades de ruido eléctrico. Las intensidades de ruido aumentaron en desviación estándar por milivoltios. El primer ruido fue de ± 1.1284 mV, el segundo ruido fue de ± 2.2567 mV, el tercer ruido fue de ± 3.3851 mV, el cuarto ruido de ± 4.5134 mV y el quinto ruido fue de ± 5.6442 mV.

En la figura 17A podemos observar las propiedades de la rampa antes mencionadas. En la figura 17B podemos observar el protocolo de rampa en el cual se le adicionó el nivel de ruido más alto, el cual consistió en ± 5.6442 mV.

5.2.3 Arreglo experimental *In vitro*

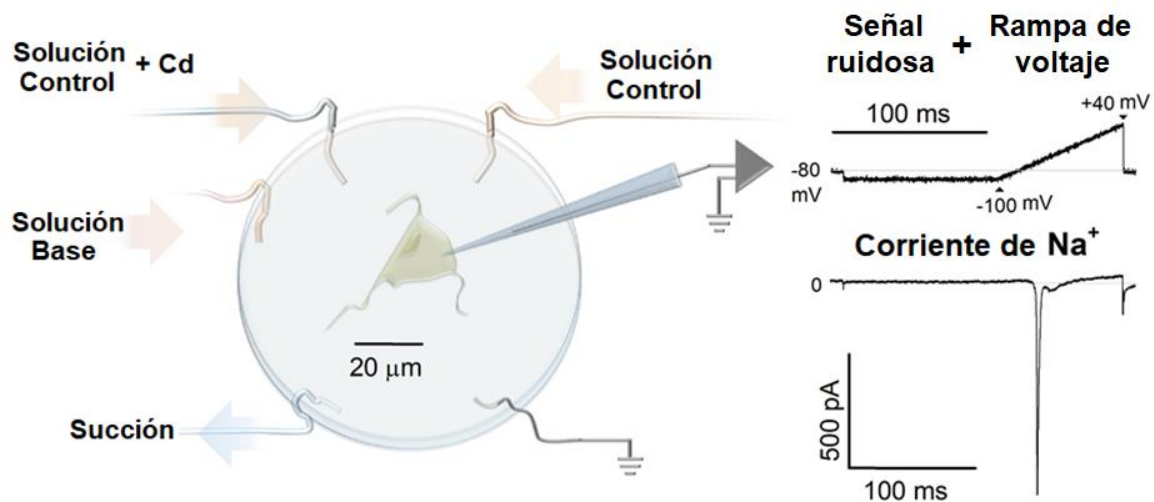


Figura 18.- Representación de la metodología experimental *in vitro*. A) Esquemización de los componentes necesarios para el registro de la actividad neuronal. B) Esquemización del registro de la corriente de sodio. C) Representación de la corriente de sodio. D) Representación gráfica de la rampa de estimulación.

La figura 18 muestra la representación de la metodología experimental *in vitro*. En la figura 18-A muestra la representación de la ubicación centrada de la neurona piramidal en una caja Petri. Por medio de dos capilares suministramos el cambio de la solución control y la solución de control más cadmio. Al encontrar una

neurona con las características previamente mencionadas realizamos el sello de la neurona. Posteriormente suministramos por el capilar derecho una solución control con el fin de ver las corrientes que pasan por la membrana neuronal. A continuación, hacemos un cambio de la solución control por el capilar izquierdo con la solución que contenga cadmio. La finalidad de realizar el cambio de solución con cadmio es bloquear los canales de calcio y poder observar la corriente de sodio que pasa por la membrana neuronal.

Al mismo tiempo suministramos la solución fisiológica que contiene los iones necesarios para que nuestras neuronas se mantengan estables. La porción inferior izquierda de la figura 18-A muestra la succión, la cual es la encargada de controlar el nivel de solución que contiene la caja Petri, además que nos ayuda a renovar la solución fisiológica hacia nuestras neuronas piramidales. La porción inferior derecha de la figura 18-A muestra la tierra, la cual es la encargada de tomar una referencia de nuestro sistema de registro y poder comparar los cambios que ocurren en la membrana.

La figura 18-B representa el equipo de registro, el cual consiste en la amplificación y la digitalización de la señal de la corriente que atraviesa la membrana. La figura 18-C representa una corriente de sodio representativa que se registró de una neurona piramidal. La figura 18-D representa la rampa de estimulación que se efectuó para obtener la corriente que se observa en la figura 18-C. Ambas imágenes se encuentran alineadas para observar el efecto de la rampa de estimulación sobre la corriente de sodio de la neurona piramidal.

5.2.4 Protocolo experimental

Una vez sellada la neurona piramidal, aplicamos una rampa control para observar las corrientes de sodio y calcio. Posteriormente suministramos la solución control adicionada con cadmio para bloquear las corrientes de calcio dependientes de voltaje. Al cerciorarnos de registrar la corriente de sodio, aplicamos el protocolo de estimulación completo, el cual consistió en diez rampas continuas. Las

características de la rampa se observan en la figura 16. A la estimulación completa se le adicionó cinco niveles de ruido, los cuales se le aplicaron a la neurona de forma aleatoria. Con la estimulación obtendremos diez registros continuos de la corriente de sodio

5.3 Tratamiento de datos

5.3.1 Tratamiento de datos de la experimentación *in vivo*

Para estimar el efecto de la estimulación ruidosa eléctrica en las cortezas sensoriales (auditiva y somatosensorial) de las ratas, obtuvimos la amplitud de los potenciales provocados con la ayuda del programa AxoScope 10.4 y graficamos en el programa Sigmaplot 11.

El análisis de la relación señal-ruido (SNR) es un método cuantitativo que nos ayuda a determinar si el fenómeno de la resonancia estocástica se presenta. Dicho método se define como el cociente del área bajo la curva de la señal del sistema adicionada con ruido entre el área bajo la curva de la respuesta del sistema bajo condiciones de solo ruido.

$$SNRa = \frac{\int (\text{Señal} + \text{Ruido})}{\int \text{Ruido}}$$

La representación gráfica del cálculo de la SNR se esquematiza en la figura 19. La figura 19-A muestra una concatenación de los potenciales provocados, lo cuales se obtuvieron de una ejecución experimental ante un nivel de ruido determinado. Rectificamos los potenciales provocados para su posterior cálculo del área bajo la curva.

La figura 19-B ejemplifica la debida concatenación y rectificación de las respuestas del sistema bajo condiciones de ruido. El área bajo la curva en condiciones de ruido es calculada, con el fin de obtener la relación de las áreas en ambas condiciones del sistema.

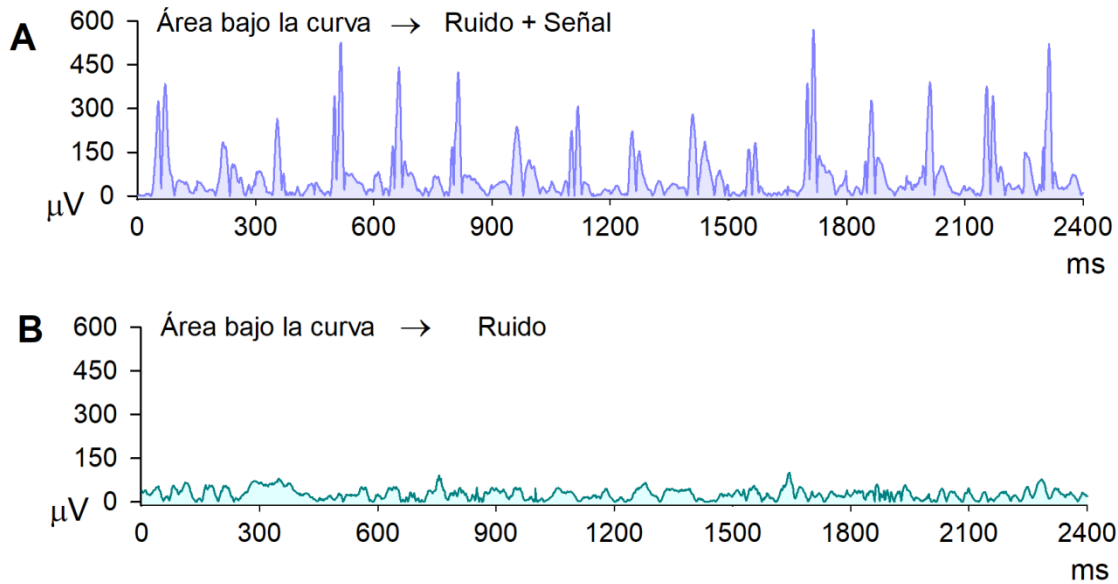


Figura 19.- Representación gráfica del cálculo de la relación señal ruido del área bajo la curva (SNRa) de una señal. $SNRa = \frac{\int \text{Señal} + \text{Ruido}}{\int \text{Ruido}}$. **A)** Representación gráfica de la concatenación y rectificación de los potenciales provocados para el cálculo del área bajo la curva de la respuesta del sistema adicionada con el ruido **B)** Representación gráfica de la concatenación de la respuesta del sistema ante sólo ruido.

5.3.2 Tratamiento de datos de la experimentación *in vitro*

La corriente de sodio se midió a partir de la respuesta de corriente basal ante el estímulo de -80 mV que comprendía la rampa de estimulación y obtuvimos su valor medio. En base a este valor medimos la diferencia que existía entre el valor de la corriente máxima de sodio y el valor medio. Con este procedimiento obtuvimos el valor real que comprendía la corriente de sodio emitida por nuestra célula.

5.3.3 Estadística

Realizamos el análisis estadístico de acuerdo al número N de sujetos de prueba por cada protocolo. Al tener una N mayor a 30, realizamos una prueba de Normalidad Kolmogorov-Smirnov, seguida de una prueba de homogeneidad de varianza llamada Prueba de Levene.

Cuando los resultados de las pruebas de normalidad y de homogeneidad tuvieron una $p > 0.05$, realizaremos una prueba paramétrica la cual consistió en un ANOVA de una vía, seguida de una prueba Post Hoc Tukey. Realizamos pruebas de contraste y comparamos la mayor magnitud resonante (ruido óptimo) contra el ruido cero y dicho ruido óptimo contra el ruido alto.

Cuando las pruebas de normalidad y de homogeneidad mostraron una $p < 0.05$, realizamos una prueba no paramétrica, la cual consistió en una ANOVA de Friedman, seguida de una prueba de Wilcoxon. Posteriormente realizamos un análisis de contraste entre muestras relacionadas para ver la significancia entre el ruido cero contra el ruido óptimo y el ruido óptimo contra el ruido alto.

6. Resultados

La evaluación de los efectos de la estimulación eléctrica ruidosa se realizó primeramente en experimentos *in vivo*, los cuales se realizaron sobre 13 sujetos experimentales.

El primer protocolo fue sobre la corteza somatosensorial, en la cual utilizamos el estimulador ISO-FLEX. En la estimulación eléctrica en la corteza somatosensorial obtuvimos una n=6 ratas adultas macho y obtuvimos un total de 46 curvas resonantes que corresponden a un total de 8832 registros.

El segundo protocolo *in vivo*, fue sobre la corteza auditiva, en cual se utilizó el estimulador ISO-FLEX. En la estimulación eléctrica con ISO-FLEX en la corteza auditiva obtuvimos una n=5 ratas adultas macho y obtuvimos un total de 52 curvas resonantes que corresponden a 9984 registros.

En el segundo protocolo realizamos experimentos adicionales, los cuales consistieron en utilizar el estimulador NeuronConn para aplicar un estímulo ruidoso en forma de corriente. En este protocolo utilizamos dos sujetos experimentales, en los cuales obtuvimos 10 curvas resonantes y un total de 1920 registros.

Al terminar los experimentos *in vivo*, proseguimos a realizar los experimentos *in vitro*, los cuales consistieron en siete neuronas piramidales. Los resultados de las siete neuronas consisten en tres neuronas correspondientes al área somatosensorial primaria y cuatro neuronas del área auditiva primaria. Los cuales consisten en 27 registros provenientes de neuronas piramidales del área somatosensorial y 38 registros del área auditiva primaria.

La figura 20 podemos ver un esquema general de los resultados que se presentan de acuerdo a la modalidad del experimento, *in vivo* e *in vitro*. Además, mostramos el número de sujetos empleados por cada protocolo de experimentación.

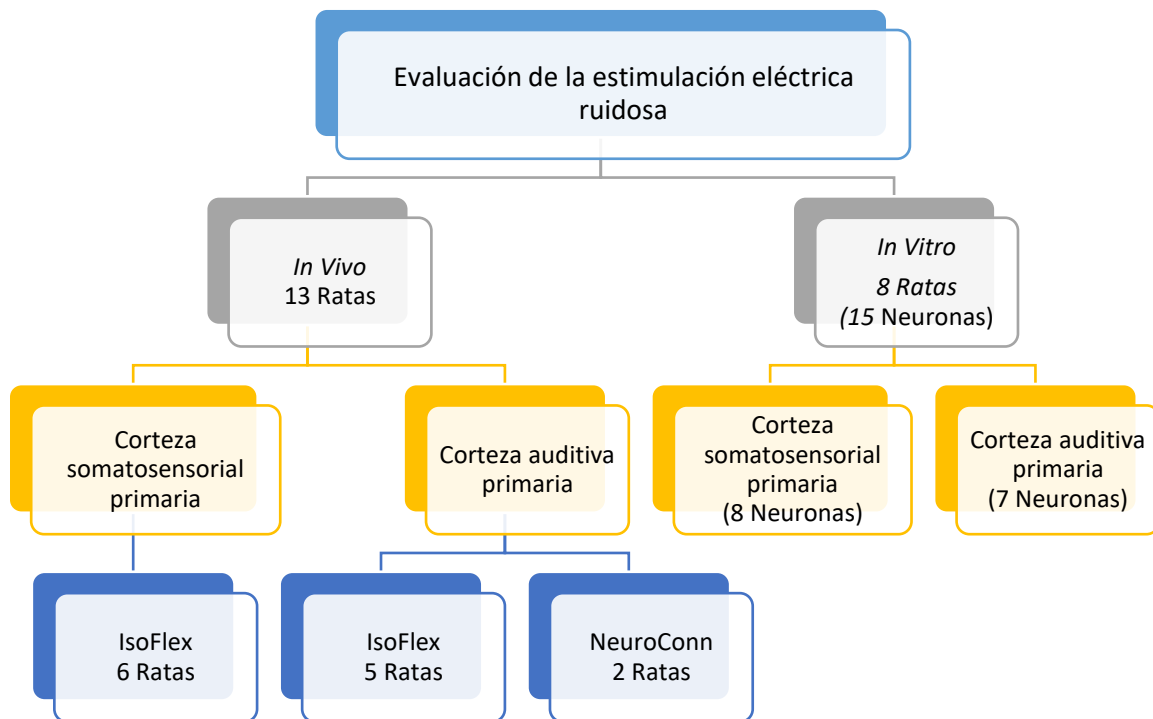


Figura 20.- Cuadro de organización de los experimentos realizados para la evaluación la estimulación eléctrica ruidosa sobre cortezas sensoriales tanto en el modelo experimental *in vivo* como *in vitro*.

6.1 Experimentación *In vivo*

Los resultados presentados a continuación se dividieron por área de estimulación (somatosensorial o auditiva), y además, por número de sujeto experimental. La finalidad de la presentación de los resultados por sujeto experimental es evidenciar de forma particular el efecto del ruido eléctrico sobre los potenciales provocados auditivo y somatosensorial. De esta forma, evidenciar que la selección del nivel de ruido óptimo en cada sujeto difiere en cada sujeto.

Al final de la presentación de los resultados individuales se presentan los resultados globales.

6.1.1 Área Auditiva

Los experimentos realizados en el área auditiva con el estimulador aislado ISO-FLEX constituyen a 5 sujetos experimentales. Se obtuvieron 52 Curvas Resonantes, con un total de 9984 registros.

Las figuras 32 y 33 son un esquema representativo de las respuestas provenientes de la estimulación ruidosa del dispositivo neuroConn DC-STIMULATOR PLUS. Esta modalidad de estimulación eléctrica ruidosa constituye a dos sujetos experimentales. Se obtuvieron 10 curvas resonantes, con un total de 1920 registros.

6.1.1.1 Resultados individuales por sujeto

6.1.1.1.1 Sujeto 1 (S-A01)

La figura 20 muestra un esquema general de los resultados obtenidos al estimular la corteza auditiva del sujeto experimental uno.

La figura 21-A ilustra el potencial provocado auditivo obtenido del sujeto uno. Mientras que, el triángulo azul representa el inicio del estímulo auditivo. La figura 21-B modela el comportamiento de la curva entrada salida respecto a la amplitud pico a pico de los potenciales provocados contra los diferentes niveles de estimulación auditiva.

La figura 21-C ilustra tres gráficas representativas de la SNRa con respecto a los cinco niveles de ruido. Las tres figuras muestran un nivel específico de ruido en donde la SNRa es mayor en comparación con el ruido control y el ruido más alto. Dicho ruido se denomina como ruido óptimo.

Para una mejor visualización, el ruido óptimo está de color verde, mientras que el ruido control está de color rojo y el ruido alto está de color azul. La figura presenta una línea horizontal que representa un nivel de confianza del 95 %. Si el ruido

óptimo logra superar este nivel de confianza, los valores de la curva se consideran para su posterior análisis estadístico.

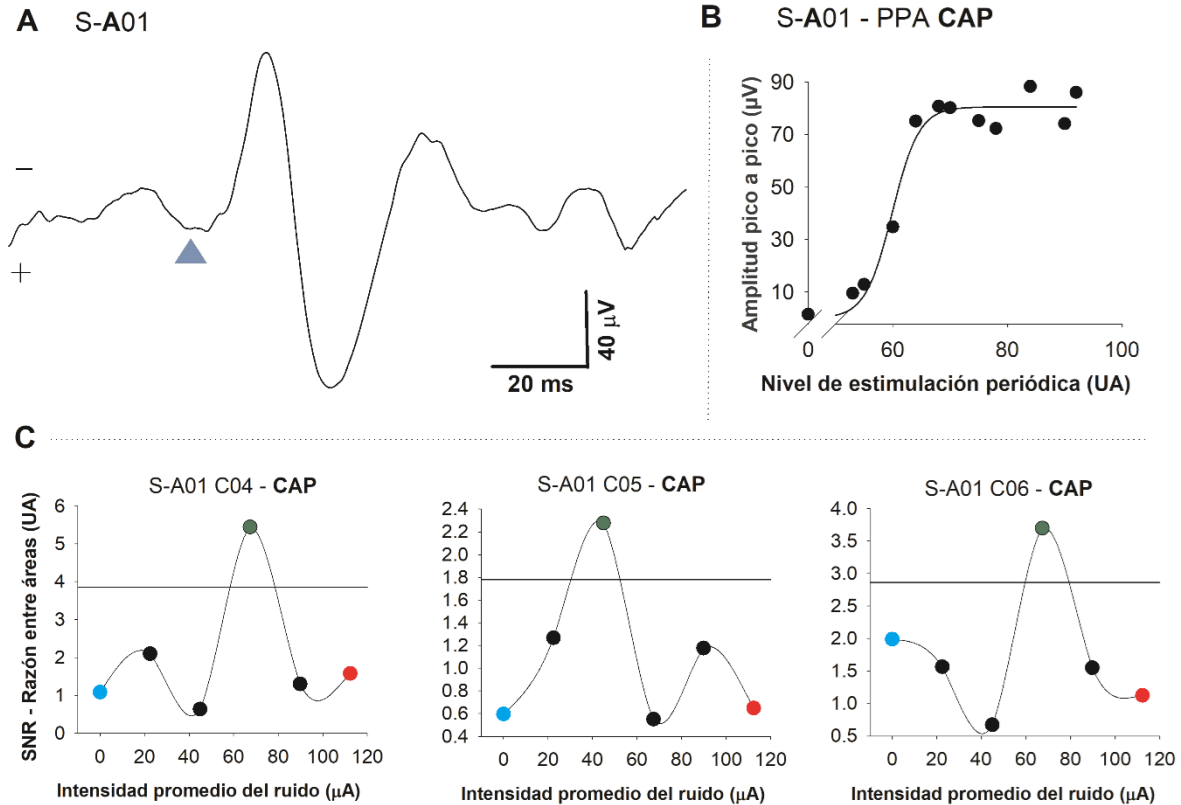


Figura 21.- Esquema representativo de los resultados obtenidos del sujeto uno del área auditiva. **A)** Representación del potencial provocado del área auditiva del sujeto uno. El triángulo representa el inicio del estímulo. **B)** Curva entrada salida de la amplitud pico a pico de los potenciales provocados con respecto al nivel de estimulación. **C)** Gráficas representativas de las SNRa con respecto a cinco niveles diferentes de ruido eléctrico.

6.1.1.1.2 Sujeto 2 (S-A02)

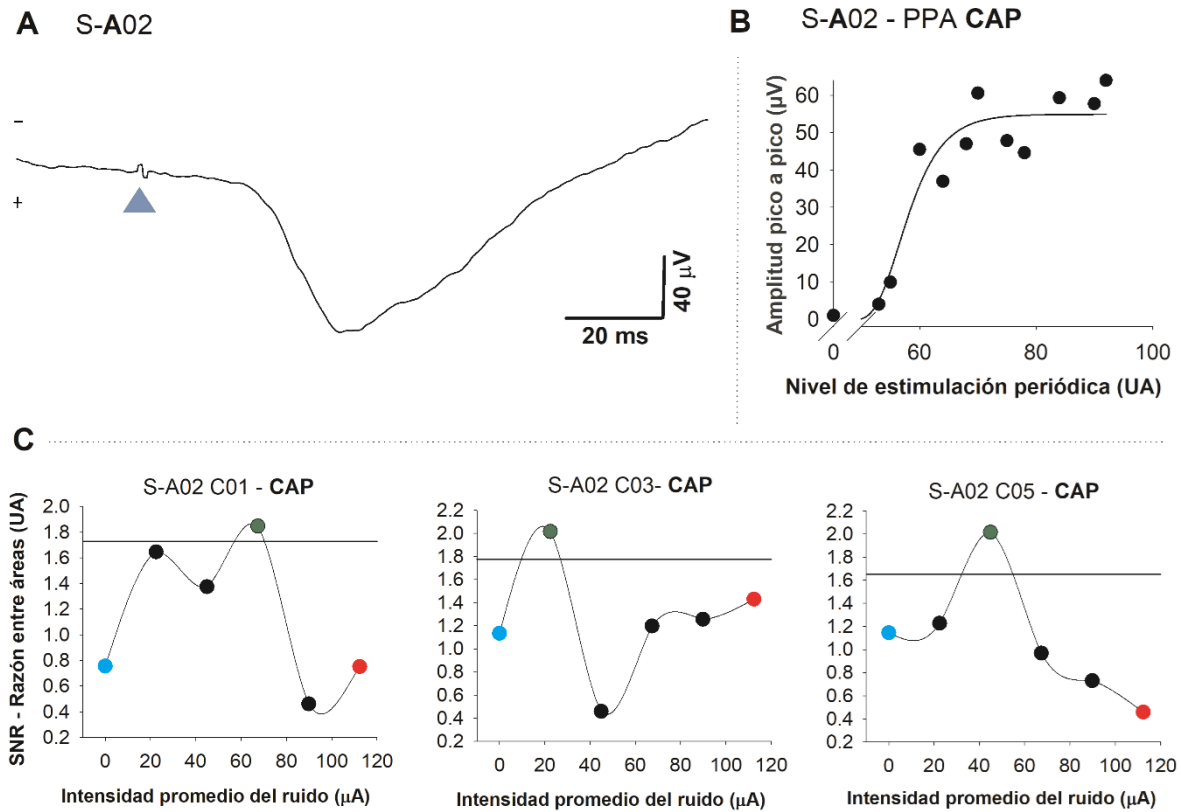


Figura 22.- Esquema representativo de los resultados obtenidos del sujeto dos del área auditiva. **A)** Representación del potencial provocado del área auditiva del sujeto dos. El triángulo representa el inicio del estímulo. **B)** Curva entrada salida de la amplitud pico a pico de los potenciales provocados con respecto al nivel de estimulación. **C)** Gráficas representativas de las SNRa con respecto a cinco niveles diferentes de ruido eléctrico.

La figura 22-A representa el potencial provocado auditivo obtenido del sujeto dos. Por otra parte, el triángulo azul ilustra el inicio del estímulo auditivo. La figura 22-B plasma la curva entrada salida de la amplitud pico a pico de los potenciales provocados contra los diferentes niveles de estimulación auditiva. La figura 22-C ilustra tres gráficas representativas de la SNRa con respecto a los cinco niveles de ruido. Las tres figuras muestran un nivel específico de ruido(ruido óptimo) en

donde la SNRa es mayor en comparación con el ruido control y el ruido más alto. El ruido óptimo está de color verde, mientras que el ruido control está de color rojo y el ruido alto está de color azul. La figura presenta una línea horizontal que representa un nivel de confianza del 95 %.

6.1.1.1.3 Sujeto 3 (S-A03)

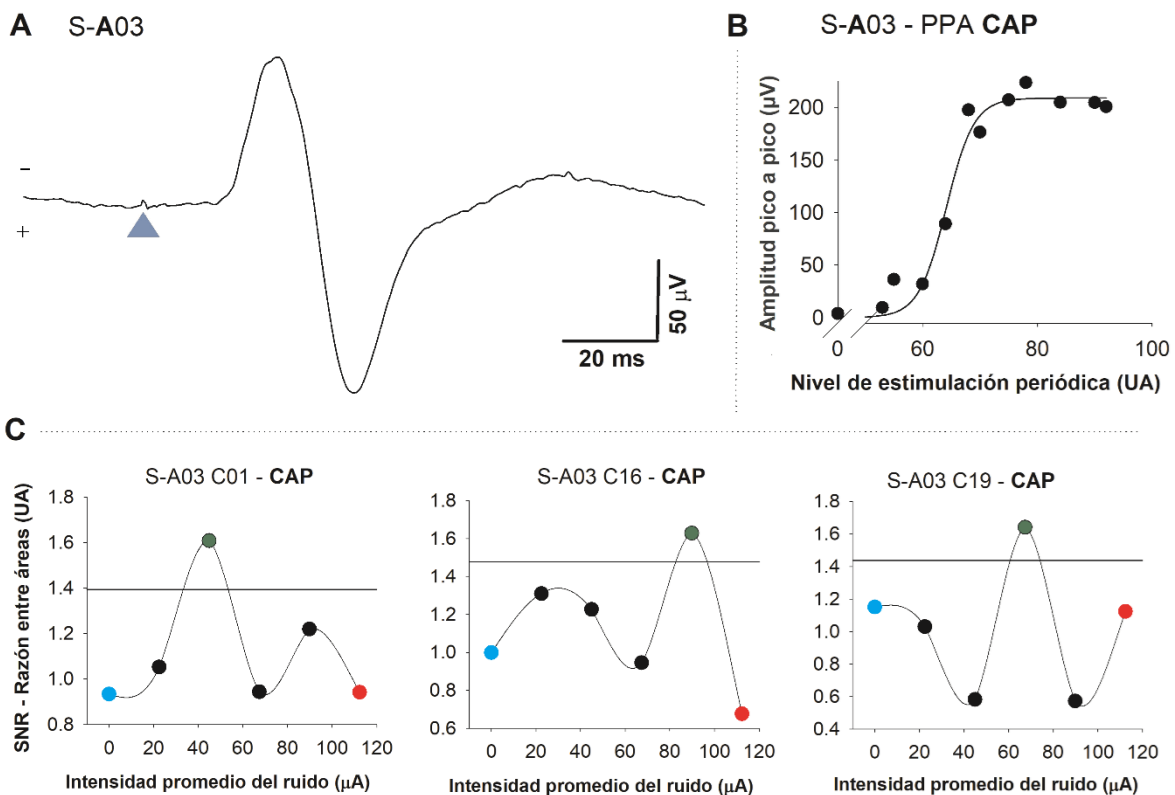


Figura 23.- Esquema representativo de los resultados obtenidos del sujeto tres del área auditiva. **A)** Representación del potencial provocado del área auditiva del sujeto tres. El triángulo representa el inicio del estímulo. **B)** Curva entrada salida de la amplitud pico a pico de los potenciales provocados con respecto al nivel de estimulación. **C)** Gráficas representativas de las SNRa con respecto a cinco niveles diferentes de ruido eléctrico.

La figura 23-A representa el potencial provocado auditivo obtenido del sujeto tres. Por otra parte, el triángulo azul ilustra el inicio del estímulo auditivo. La figura 23-B plasma la curva entrada salida de la amplitud pico a pico de los potenciales provocados contra los diferentes niveles de estimulación auditiva. La figura 23-C ilustra tres gráficas representativas de la SNRa con respecto a los cinco niveles de ruido. Las tres figuras muestran un nivel específico de ruido(ruido óptimo) en donde la SNRa es mayor en comparación con el ruido control y el ruido más alto. El ruido óptimo está de color verde, mientras que el ruido control está de color rojo y el ruido alto está de color azul. La figura presenta una línea horizontal que representa un nivel de confianza del 95 %.

6.1.1.1.4 Sujeto 4 (S-A04)

La figura 24-A representa el potencial provocado auditivo obtenido del sujeto cuatro. Por otra parte, el triángulo azul ilustra el inicio del estímulo auditivo. La figura 24-B plasma la curva entrada salida de la amplitud pico a pico de los potenciales provocados contra los diferentes niveles de estimulación auditiva. La figura 24-C ilustra tres gráficas representativas de la SNRa con respecto a los cinco niveles de ruido. Las tres figuras muestran un nivel específico de ruido (ruido óptimo) en donde la SNRa es mayor en comparación con el ruido control y el ruido más alto. El ruido óptimo está de color verde, mientras que el ruido control está de color rojo y el ruido alto está de color azul. La figura presenta una línea horizontal que representa un nivel de confianza del 95 %.

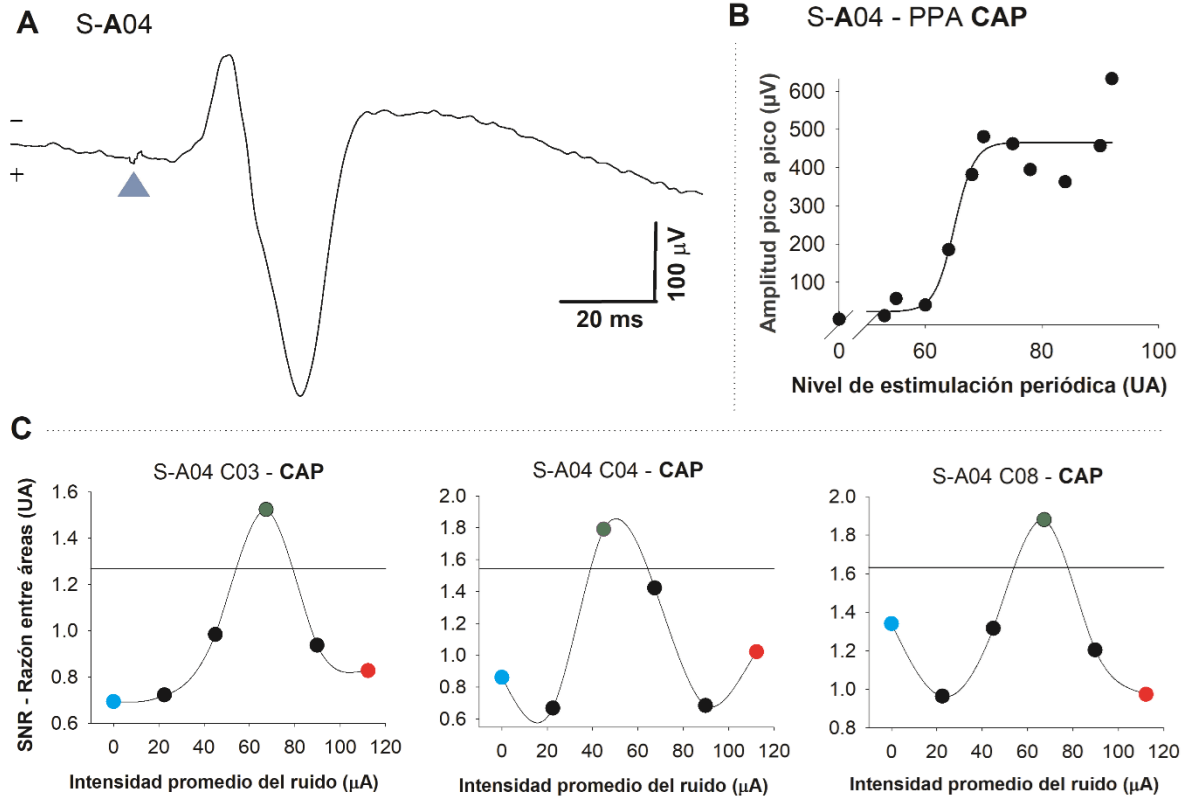


Figura 24.- Esquema representativo de los resultados obtenidos del sujeto cuatro del área auditiva. **A)** Representación del potencial provocado del área auditiva del sujeto cuatro. El triángulo representa el inicio del estímulo. **B)** Curva entrada salida de la amplitud pico a pico de los potenciales provocados con respecto al nivel de estimulación. **C)** Gráficas representativas de las SNRa con respecto a cinco niveles diferentes de ruido eléctrico.

6.1.1.1.5 Sujeto 5 (S-A05)

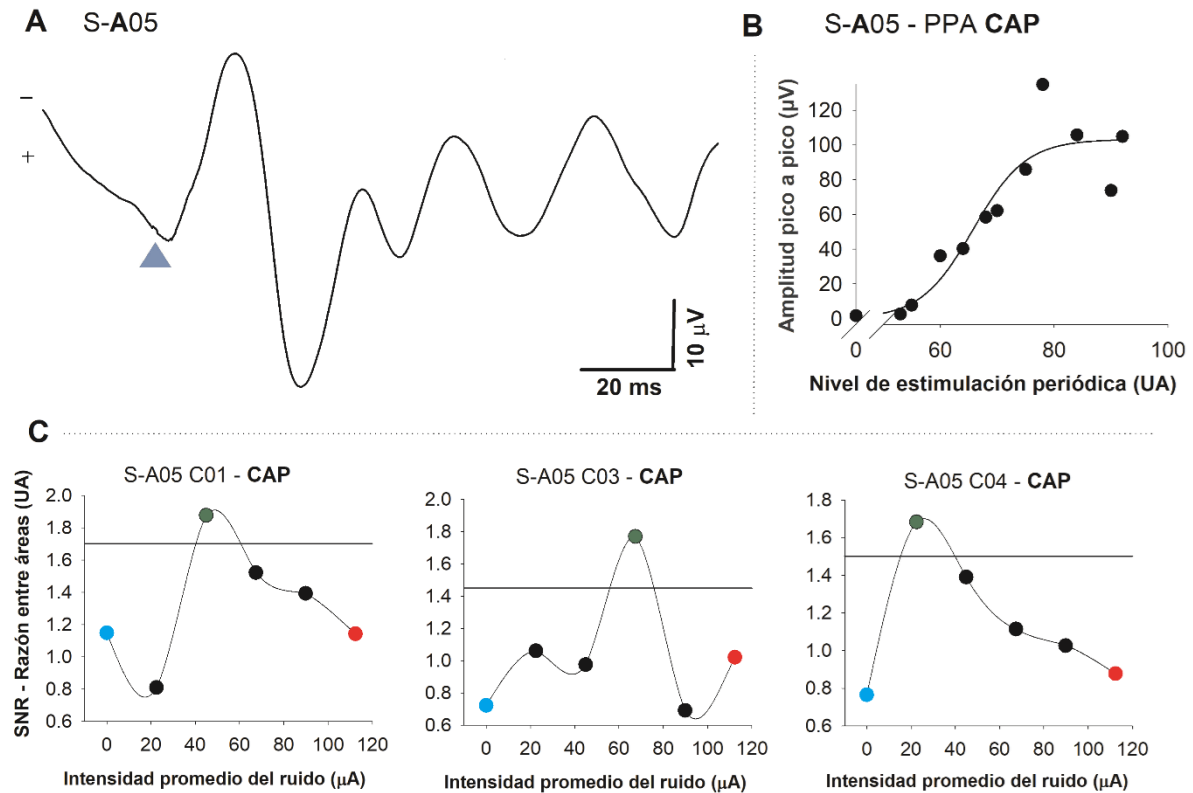


Figura 25.- Esquema representativo de los resultados obtenidos del sujeto cinco del área auditiva. **A)** Representación del potencial provocado del área auditiva del sujeto cinco. El triángulo representa el inicio del estímulo. **B)** Curva entrada salida de la amplitud pico a pico de los potenciales provocados con respecto al nivel de estimulación. **C)** Gráficas representativas de las SNRa con respecto a cinco niveles diferentes de ruido eléctrico.

La figura 25-A representa el potencial provocado auditivo obtenido del sujeto cinco. Por otra parte, el triángulo azul ilustra el inicio del estímulo auditivo. La figura 25-B plasma la curva entrada salida de la amplitud pico a pico de los potenciales provocados contra los diferentes niveles de estimulación auditiva. La figura 25-C ilustra tres gráficas representativas de la SNRa con respecto a los cinco niveles de ruido. Las tres figuras muestran un nivel específico de ruido(ruido

óptimo), donde la SNRa es mayor en comparación con el ruido control y el ruido más alto. El ruido óptimo está de color verde, mientras que el ruido control está de color rojo y el ruido alto está de color azul. La figura presenta una línea horizontal que representa un nivel de confianza del 95 %.

6.1.1.1.6 Sujeto 6 (S-A06)

Estimulación con NEUROCONN DC-STIMULATOR PLUS

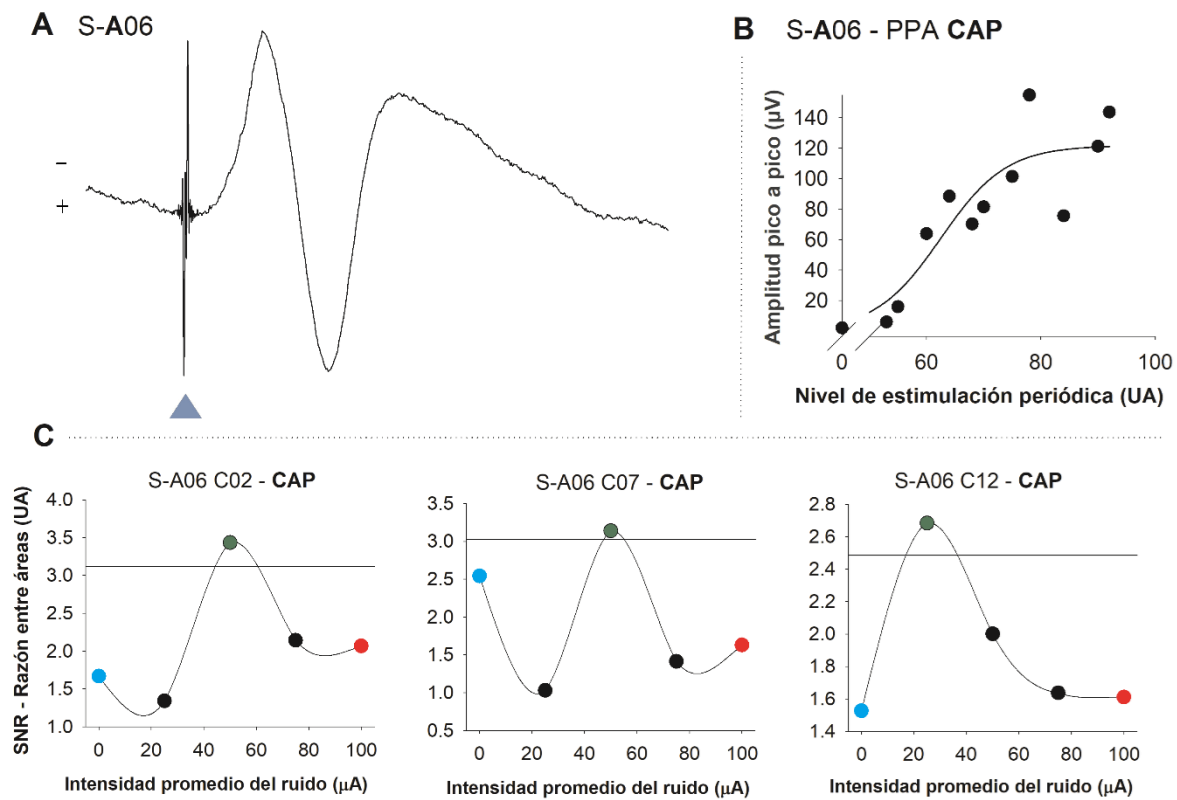


Figura 26.- Esquema representativo de los resultados obtenidos del sujeto seis del área auditiva. **A)** Representación del potencial provocado del área auditiva del sujeto seis. El triángulo representa el inicio del estímulo. **B)** Curva entrada salida de la amplitud pico a pico de los potenciales provocados con respecto al nivel de estimulación. **C)** Gráficas representativas de las SNRa con respecto a cinco niveles diferentes de ruido eléctrico.

La figura 26-A representa el potencial provocado auditivo obtenido del sujeto seis. Por otra parte, el triángulo azul ilustra el inicio del estímulo auditivo. La figura 26-B plasma la curva entrada salida de la amplitud pico a pico de los potenciales provocados contra los diferentes niveles de estimulación auditiva. La figura 26-C ilustra tres gráficas representativas de la SNRa con respecto a los cinco niveles de ruido. Las tres figuras muestran un nivel específico de ruido(ruido óptimo) en donde la SNRa es mayor en comparación con el ruido control y el ruido más alto. El ruido óptimo está de color verde, mientras que el ruido control está de color rojo y el ruido alto está de color azul. La figura presenta una línea horizontal que representa un nivel de confianza del 95 %.

6.1.1.1.7 Sujeto 7 (S-A07)

Estimulación con NEUROCONN DC-STIMULATOR PLUS

La figura 27-A representa el potencial provocado auditivo obtenido del sujeto siete. Por otra parte, el triángulo azul ilustra el inicio del estímulo auditivo. La figura 27-B plasma la curva entrada salida de la amplitud pico a pico de los potenciales provocados contra los diferentes niveles de estimulación auditiva. La figura 27-C ilustra tres gráficas representativas de la SNRa con respecto a los cinco niveles de ruido. Las tres figuras muestran un nivel específico de ruido(ruido óptimo) en donde la SNRa es mayor en comparación con el ruido control y el ruido más alto. El ruido óptimo está de color verde, mientras que el ruido control está de color rojo y el ruido alto está de color azul. La figura presenta una línea horizontal que representa un nivel de confianza del 95 %.

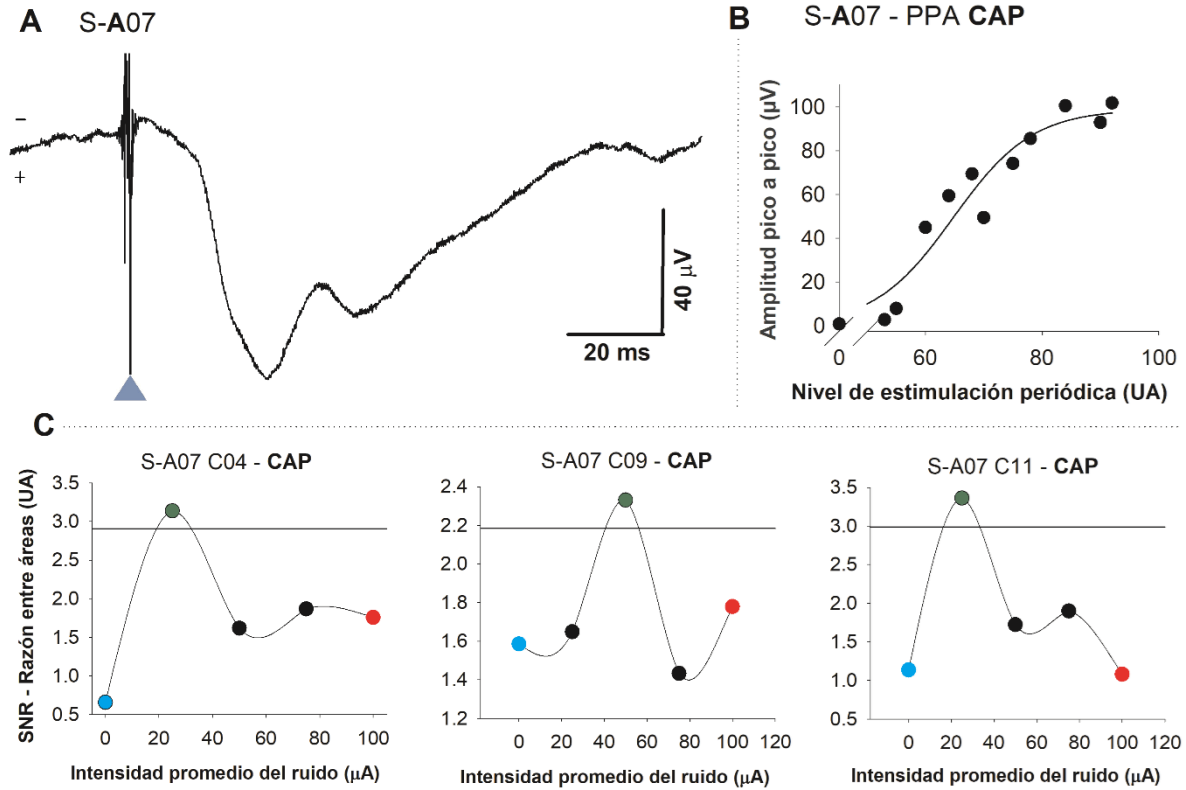


Figura 27.- Esquema representativo de los resultados obtenidos del sujeto siete del área auditiva. **A)** Representación del potencial provocado del área auditiva del sujeto siete. El triángulo representa el inicio del estímulo. **B)** Curva entrada salida de la amplitud pico a pico de los potenciales provocados con respecto al nivel de estimulación. **C)** Gráficas representativas de las SNRa con respecto a cinco niveles diferentes de ruido eléctrico.

6.1.2 Área Somatosensorial

Los experimentos realizados en el área Somatosensorial se constituyen por seis sujetos experimentales con un total de 46 Curvas Resonantes, las cuales corresponden a un total de 8832 registros.

6.1.2.1 Resultados individuales por sujeto

6.1.2.1.1 Sujeto 1 (S-S01)

La figura 28 muestra un esquema general de los resultados obtenidos al estimular la corteza somatosensorial. La figura 28-A ejemplifica un típico potencial provocado de la corteza somatosensorial primaria obtenido del sujeto experimental uno al estimular las vibrisas de la rata. En dicha figura, el triángulo de color azul representa el inicio del estímulo mecánico.

La figura 28-B representa la curva entrada salida del sujeto de experimentación. Dicha curva entrada salida consiste en la representación de la amplitud pico a pico de los potenciales provocados obtenidos a diferentes niveles de estimulación mecánica.

La figura 28-C ilustra tres gráficos representativos de la SNRa en la corteza somatosensorial primaria a cinco diferentes niveles de ruido. En los tres gráficos existe un ruido específico en donde la SNRa es mayor en comparación con el ruido control y el ruido más alto. Dicho ruido se denomina como ruido óptimo. Para facilitar su apreciación, el ruido óptimo se indica en color verde, mientras que el ruido control en color rojo y el ruido alto en color azul. En los tres gráficos es apreciable una línea horizontal, la cual representa un nivel de confianza del 95%. En las tres curvas representativas, el ruido óptimo (Color verde) logra superar este nivel de confianza.

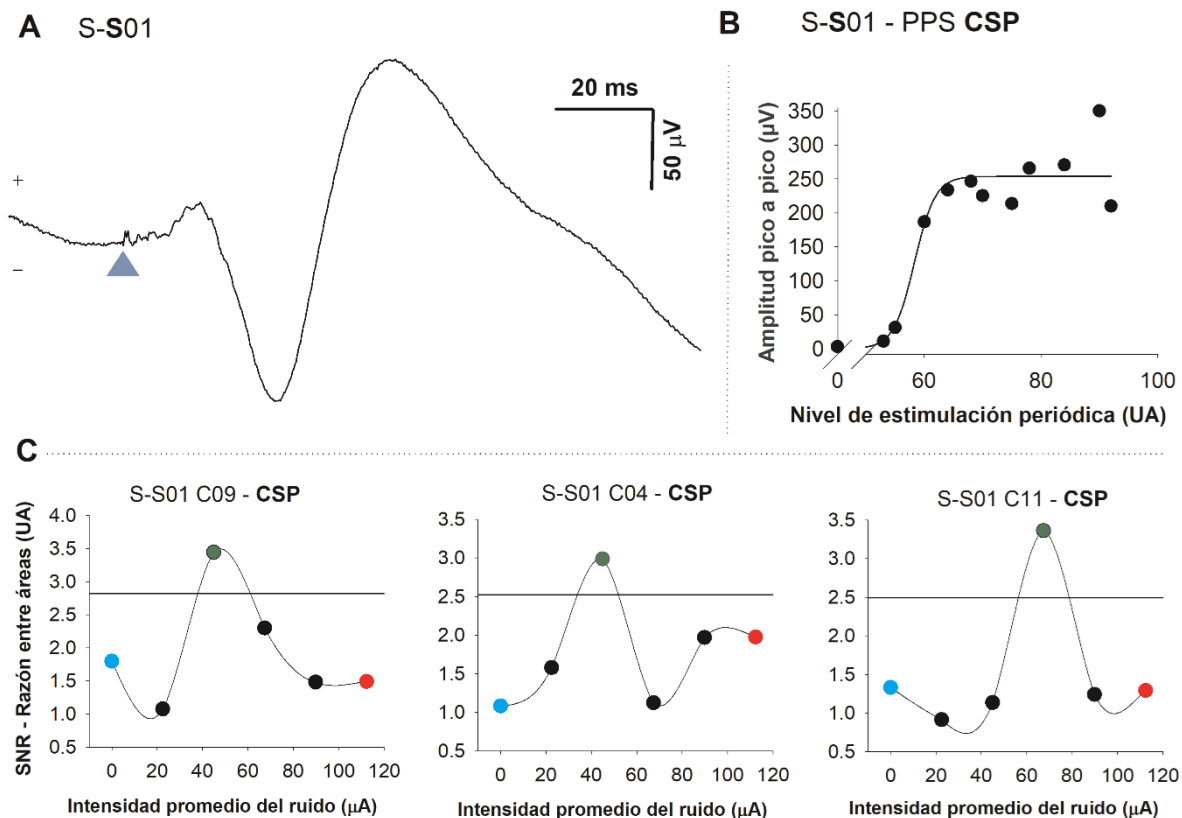


Figura 28.- Esquema representativo de los resultados obtenidos del sujeto uno del área somatosensorial. **A)** Representación del potencial provocado del área somatosensorial del sujeto uno. **B)** Curva entrada salida de la amplitud pico a pico de los potenciales provocados con respecto al nivel de estimulación. **C)** Gráficas representativas de las SNRa con respecto a cinco niveles diferentes de ruido eléctrico.

6.1.2.1.2 Sujeto 2 (S-S02)

La figura 29-A es una representación del potencial provocado somtosensorial obtenido del sujeto experimental dos. El triángulo azul ilustra el inicio del estímulo mecánico. La figura 29-B plasma la curva entrada salida de la amplitud pico a pico de los potenciales provocados contra los diferentes niveles de estimulación mecánica. La figura 29-C ilustra tres gráficas representativas de la SNRa con respecto a los cinco niveles de ruido. Las tres figuras muestran un nivel óptimo de

ruido (verde) en donde la SNRa es mayor en comparación con el ruido control y el ruido más alto. En cada caso, dicho ruido óptimo supera el intervalo de confianza del 95%.

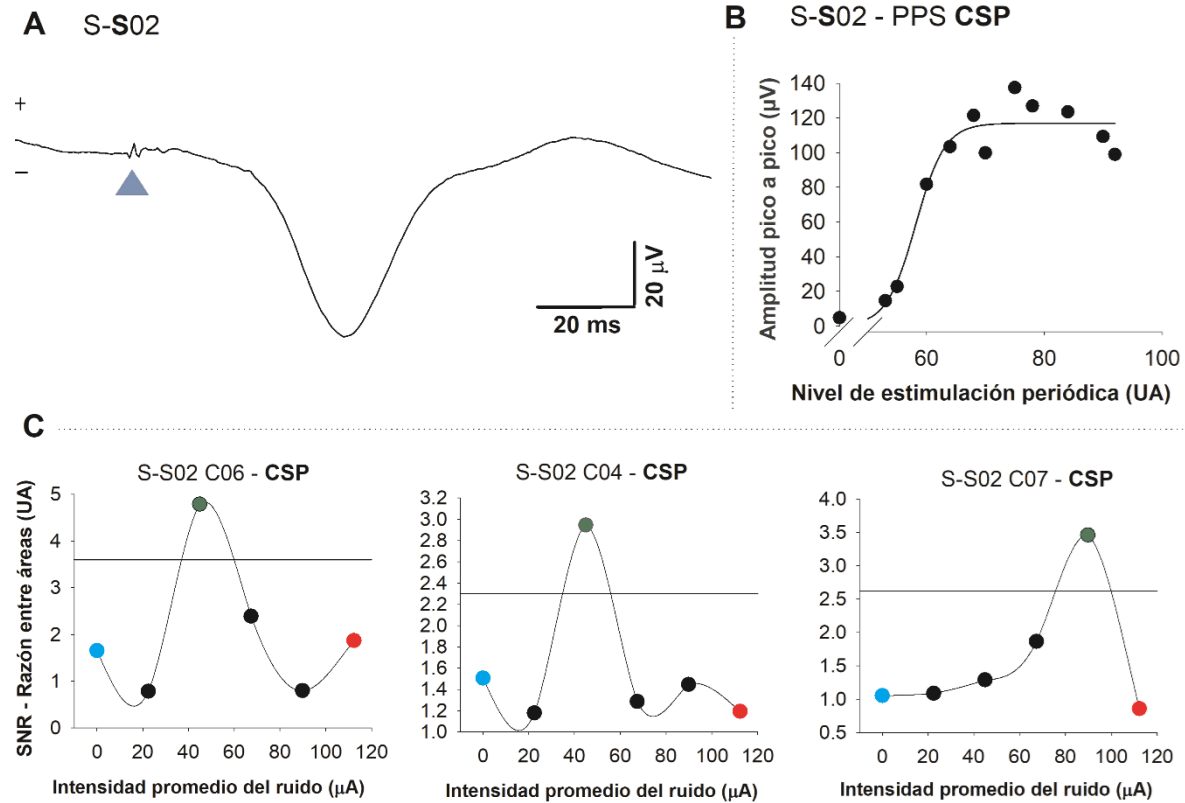


Figura 29.- Esquema representativo de los resultados obtenidos del sujeto dos del área somatosensorial. **A)** Representación del potencial provocado del área somatosensorial del sujeto dos. **B)** Curva entrada salida de la amplitud pico a pico de los potenciales provocados con respecto al nivel de estimulación. **C)** Gráficas representativas de las SNRa con respecto a cinco niveles diferentes de ruido eléctrico.

6.1.2.1.3 Sujeto 3 (S-S03)

La figura 30-A representa el potencial provocado somatosensorial obtenido del sujeto tres. El triángulo azul ilustra el inicio del estímulo mecánico. La figura 30-B plasma la curva entrada salida de la amplitud pico a pico de los potenciales

provocados contra los diferentes niveles de estimulación mecánica. La figura 30-C ilustra una gráfica representativa de la SNRa con respecto a los cinco niveles de ruido. La figura muestra un nivel específico de ruido (ruido óptimo: verde) en donde la SNRa es mayor en comparación con el ruido control (rojo) y el ruido más alto (azul). La magnitud de SNRa del ruido óptimo, supera el nivel de confianza del 95 % (línea horizontal).

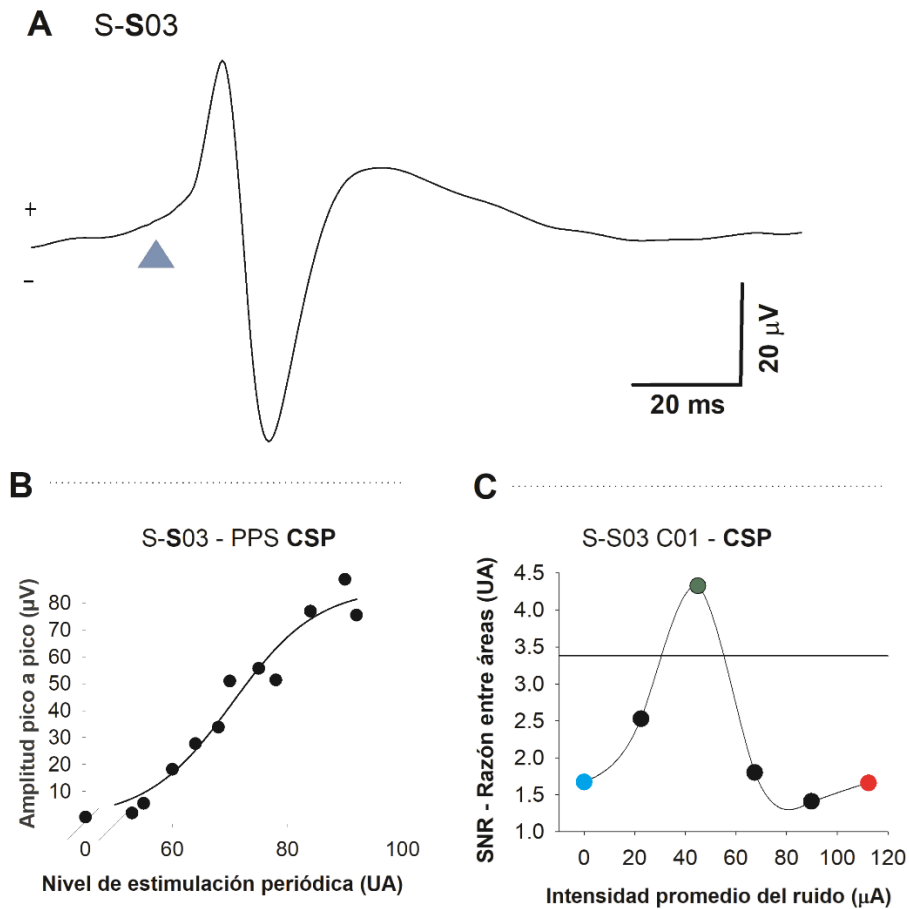


Figura 30.- Esquema representativo de los resultados obtenidos del sujeto tres del área somatosensorial. **A)** Representación del potencial provocado del área somatosensorial del sujeto tres. **B)** Curva entrada salida de la amplitud pico a pico de los potenciales provocados con respecto al nivel de estimulación. **C)** Gráfica representativa de la SNRa con respecto a cinco niveles diferentes de ruido eléctrico.

6.1.2.1.4 Sujeto 4 (S-S04)

La figura 31-A representa el potencial provocado somatosensorial obtenido del sujeto cuatro. La figura 31-B plasma la curva entrada salida de la amplitud pico a pico de los potenciales provocados contra los diferentes niveles de estimulación mecánica. La figura 31-C ilustra tres gráficas representativas de la SNRa con respecto a los cinco niveles de ruido. Las tres figuras muestran un nivel específico de ruido (ruido óptimo) en donde la SNRa es mayor en comparación con el ruido control y el ruido más alto.

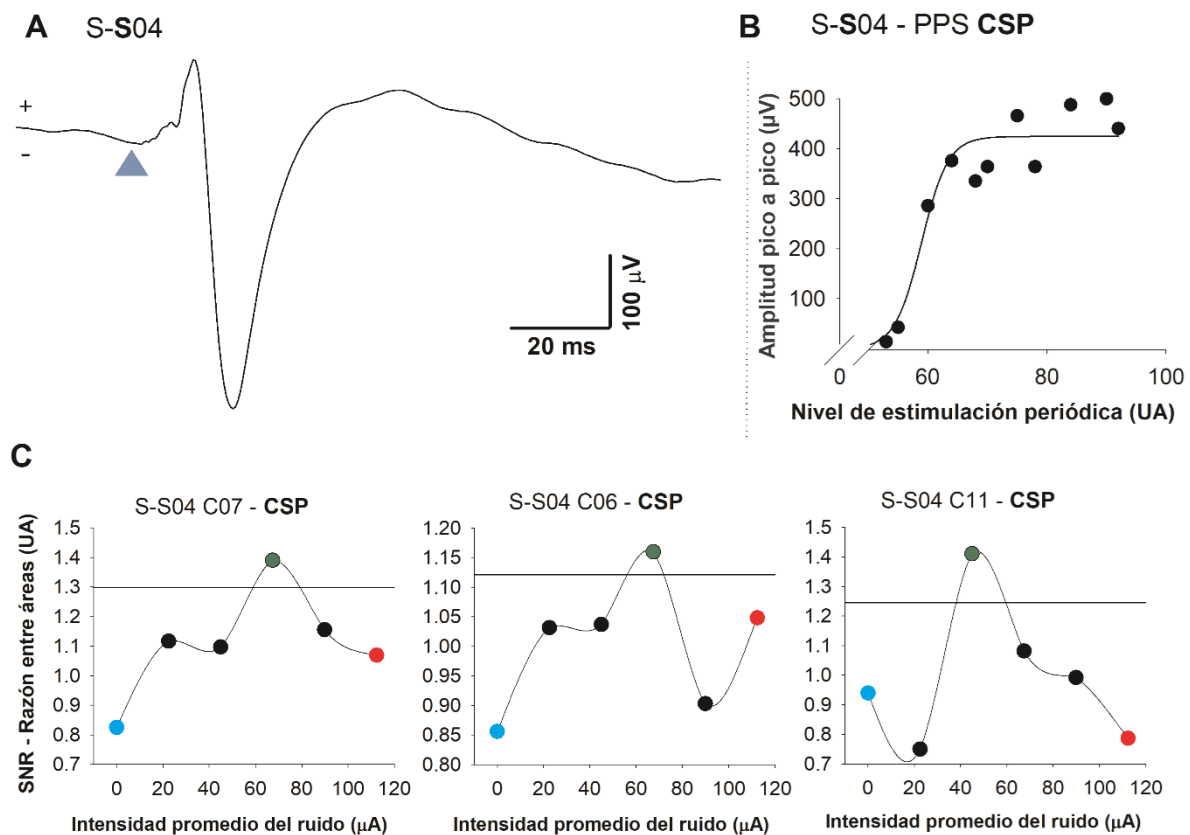


Figura 31.- Esquema representativo de los resultados obtenidos del sujeto cuatro del área somatosensorial. **A)** Representación del potencial provocado del área somatosensorial del sujeto cuatro. **B)** Curva entrada salida de la amplitud pico a pico de los potenciales provocados con respecto al nivel de estimulación. **C)** Gráficas representativas de las SNRa con respecto a cinco niveles diferentes de ruido eléctrico.

6.1.2.1.5 Sujeto 5 (S-S05)

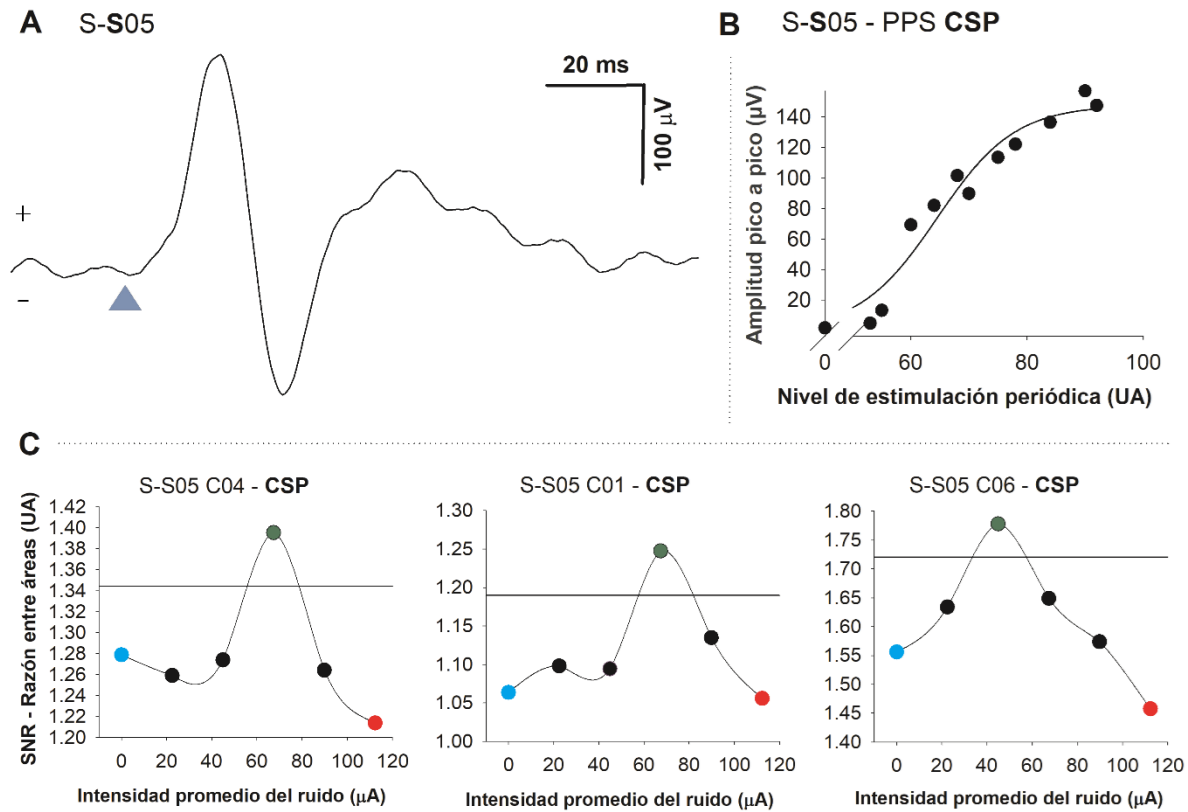


Figura 32.- Esquema representativo de los resultados obtenidos del sujeto cinco del área somatosensorial. **A)** Representación del potencial provocado del área somatosensorial del sujeto cinco. **B)** Curva entrada salida de la amplitud pico a pico de los potenciales provocados con respecto al nivel de estimulación. **C)** Gráficas representativas de las SNRa con respecto a cinco niveles diferentes de ruido eléctrico.

La figura 32-A representa el potencial provocado somatosensorial obtenido del sujeto cinco. La figura 32-B ilustra la curva entrada salida de la amplitud pico a pico de los potenciales provocados contra los diferentes niveles de estimulación mecánica. La figura 32-C ilustra tres gráficas representativas de la SNRa con respecto a los cinco niveles de ruido. Las tres figuras muestran un nivel específico de ruido(ruido óptimo) en donde la SNRa es mayor en comparación con el ruido

control y el ruido más alto y supera el intervalo de confianza del 95%. Dicha línea es superada por ambas curvas representativas.

6.1.2.1.6 Sujeto 6 (S-S06)

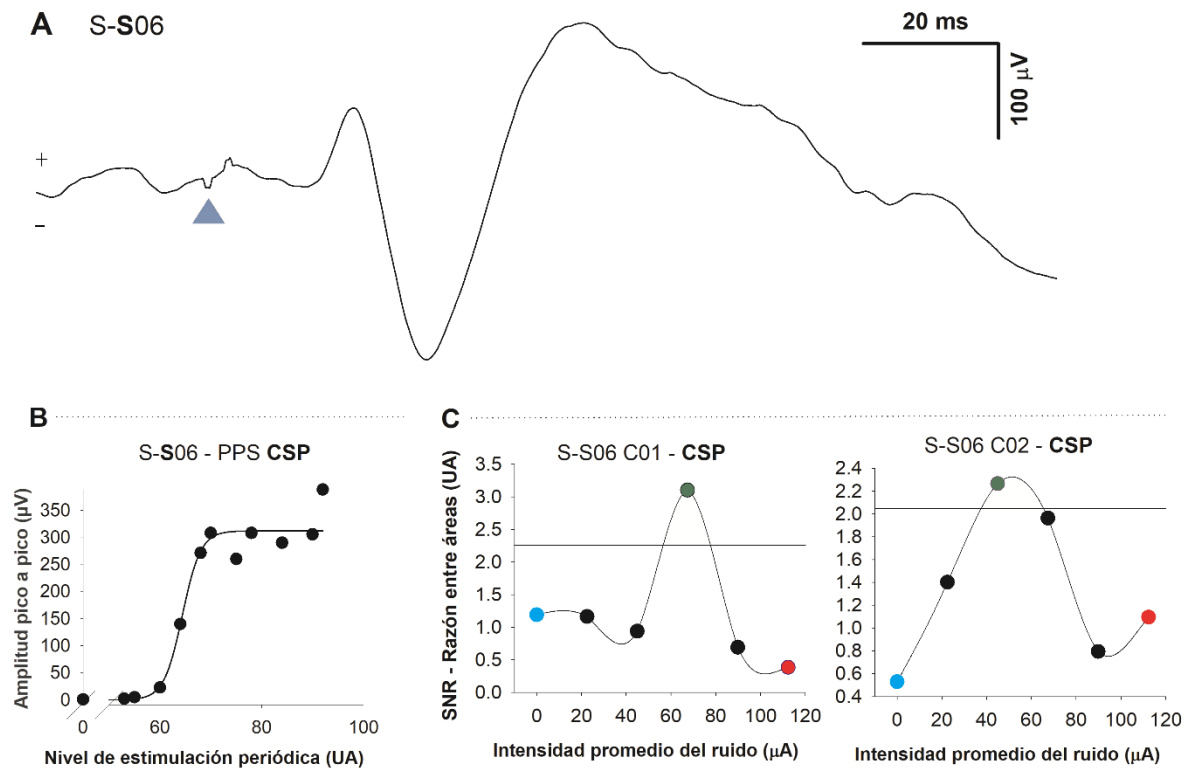


Figura 33.- Esquema representativo de los resultados obtenidos del sujeto seis del área somatosensorial. **A)** Representación del potencial provocado del área somatosensorial del sujeto seis. El triángulo representa el inicio del estímulo. **B)** Curva entrada salida de la amplitud pico a pico de los potenciales provocados con respecto al nivel de estimulación. **C)** Gráficas representativas de las SNRa con respecto a cinco niveles diferentes de ruido eléctrico.

La figura 33-A representa el potencial provocado somatosensorial obtenido del sujeto seis. Al igual que las ilustraciones anteriores, el triángulo azul ilustra el inicio del estímulo mecánico. La figura 33-B plasma la curva entrada salida de la

amplitud pico a pico de los potenciales provocados contra los diferentes niveles de estimulación mecánica. La figura 33-C ilustra dos gráficas representativas de la SNRa con respecto a los cinco niveles de ruido. Las dos figuras muestran un nivel específico de ruido (ruido óptimo) en donde la SNRa es mayor en comparación con el ruido control y el ruido más alto. El ruido óptimo está de color verde, mientras que el ruido control está de color rojo y el ruido alto está de color azul. La figura presenta una línea horizontal que representa un nivel de confianza del 95 %.

6.1.2.2 Resultados Globales

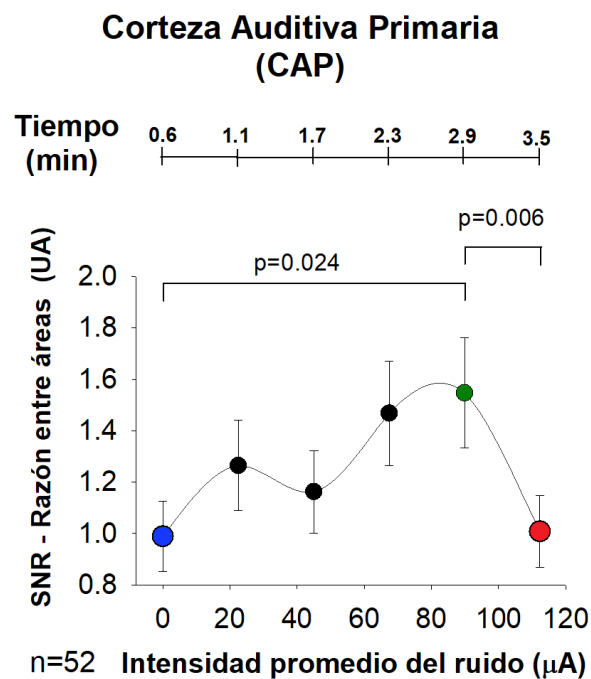


Figura 34.- Gráfica de la gran media de las SNRa de la corteza auditiva primaria contra los diferentes niveles de ruido eléctrico (corriente) de un total de 52 muestras.

La figura 34 muestra la gran media de las SNRa de la corteza auditiva primaria con respecto a cada uno de los ruidos aplicados, con n=52 curvas resonantes. El ruido cuatro demuestra tener una mayor incidencia de participar como ruido

óptimo en la estimulación de la corteza auditiva primaria. En la parte superior de la imagen aparece un escala de tiempo en unidades de minutos.

El tiempo nos indica la finalización de nuestra ejecución de protocolo al aplicar los cinco niveles de ruido junto con el ruido control. El protocolo finaliza aproximadamente a los 3.5 minutos. Cada uno de los intervalos que se plasman son los tiempos aproximados en que finaliza cada aplicación de nivel de ruido. Es decir la aplicación del ruido control termina a los 0.6 minutos de la ejecución completa del protocolo, mientras que la aplicación del primer ruido termina al 1.1 minutos de la ejecución del protocolo. La segunda aplicación del segundo ruido termina a 1.7 minutos y así consecutivamente hasta terminar la aplicación de los cinco niveles de ruido y cumpliendo el tiempo estimado de 3.5 minutos.

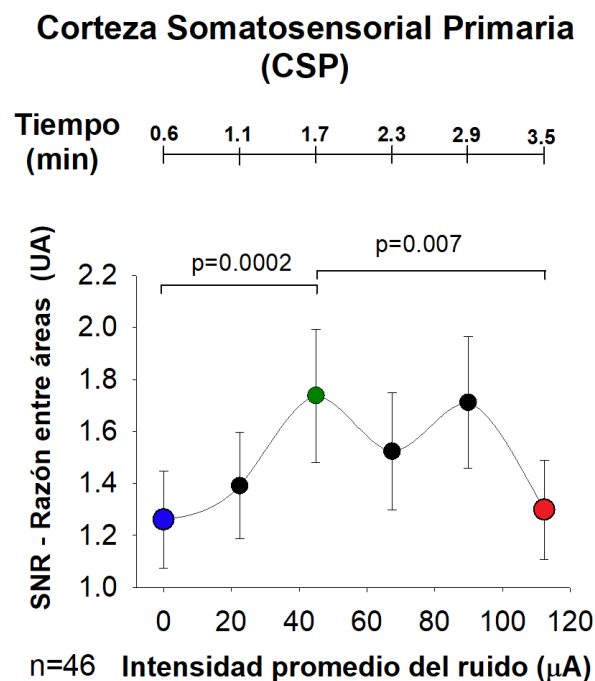


Figura 35.- Gráfica de la gran media de las SNRa de la corteza somatosensorial primaria contra los diferentes niveles de ruido eléctrico (corriente) de un total de 46 muestras obtenidas.

Sometimos el ruido óptimo a un análisis estadístico de relación de dos muestras. La primera relación es entre el ruido óptimo y el ruido control, donde encontramos una significancia de $p=0.02$. La segunda relación a la que se sometió fue entre el ruido óptimo y el ruido alto. El análisis estadístico dio una significancia $p=0.006$. Esto nos demuestra que un ruido a un nivel específico tiene un efecto positivo sobre la corteza auditiva primaria.

La figura 35 muestra la gran media de las SNRa de la corteza somatosensorial con respecto a cada uno de los ruidos aplicados, con una $n=46$ curvas resonantes. El ruido dos demuestra tener una mayor incidencia de participar como ruido óptimo en la estimulación de la corteza somatosensorial primaria.

Estimulación ruidosa con Neuroconn sobre Corteza Auditiva Primaria

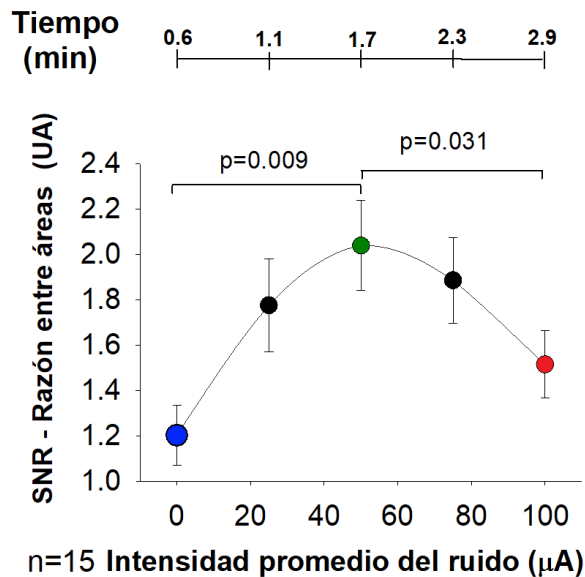


Figura 36.- Gráfica de la gran media de las SNRa de la corteza auditiva primaria contra los diferentes niveles de ruido eléctrico (corriente) emitidos con el estimulador ruidoso Neuroconn, con un total de 15 muestras.

La figura 36 muestra la gran media de las SNRa de la corteza auditiva primaria con respecto a cada uno de los ruidos aplicados con el Neuroconn, con $n=15$ curvas resonantes. El ruido dos demuestra tener una mayor incidencia de participar como ruido óptimo en la estimulación de la corteza auditiva primaria. En la parte superior de la imagen aparece un escala de tiempo en unidades de minutos. Nos indica el tiempo en que nuestra ejecución de protocolo finaliza, al igual el tiempo estimado en donde la ejecución de cada ruido termina. El estímulo control finaliza a los 0.6 minutos, mientras el ruido uno su ejecución termina a 1.1 minutos. La ejecución del protocolo termina después de transcurrir 2.9 minutos.

Hemos sometido el ruido óptimo a un análisis estadístico de relación de dos muestras. La primera relación es entre el ruido óptimo y el ruido control, donde encontramos una significancia de $p=0.009$. La segunda relación a la que se sometió fue entre el ruido óptimo y el ruido alto. El análisis estadístico dio una significancia $p=0.03$. Esto nos demuestra que un ruido a un nivel específico tiene un efecto positivo sobre la corteza auditiva primaria.

6.1.3 Diferencia de resonancia entre áreas sensoriales

Con fines comparativos, realizamos la diferencia de resonancia estocástica que ocurrió en ambas cortezas estimuladas (Figura 37). Se realizó una prueba estadística de comparación de medias entre la magnitud de resonancia correspondiente a cada área. Se obtuvo una $p=0.784$, con esta diferencia mostramos que no hay una diferencia significativa entre el área somatosensorial y auditiva.

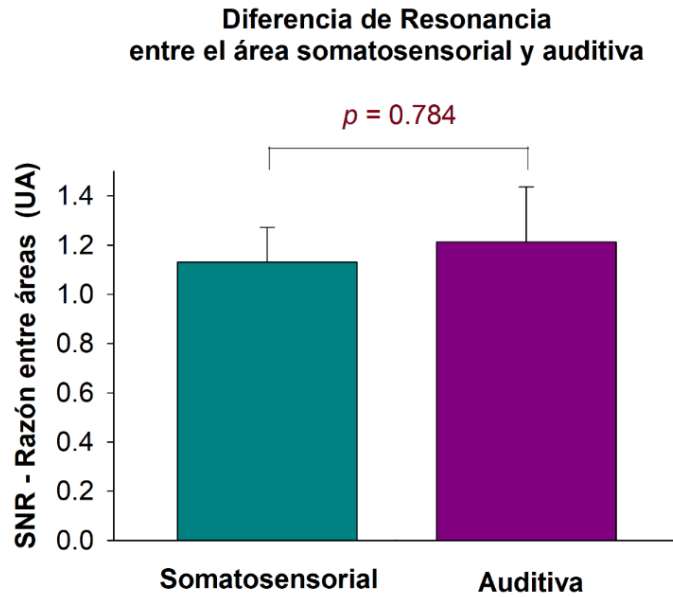


Figura 37.- Diferencia de Resonancia estocástica entre la corteza auditiva y la corteza somatosensorial.

6.2 Experimentación *In Vitro*

Los experimentos *in vitro* se muestran de forma individual y consecuentemente los resultados se muestran con gráficas y estadística en base al número de registros que se obtuvo en cada una de las neuronas. A cada una de las neuronas obtenidas las clasificamos por título por “célula”

Para poder asegurar que las corrientes que registramos son del ion sodio. Realizamos una prueba previamente al experimento, en donde se bañó a la neurona con TTX. El TTX bloquea los canales de sodio y evita el paso de los iones sodio al interior de célula. En la figura 38 muestra efecto del TTX a una corriente de sodio. Colocamos también Cadmio con la finalidad de poder observar un bloqueo de las corrientes de calcio encargadas de la despolarización de la neurona.

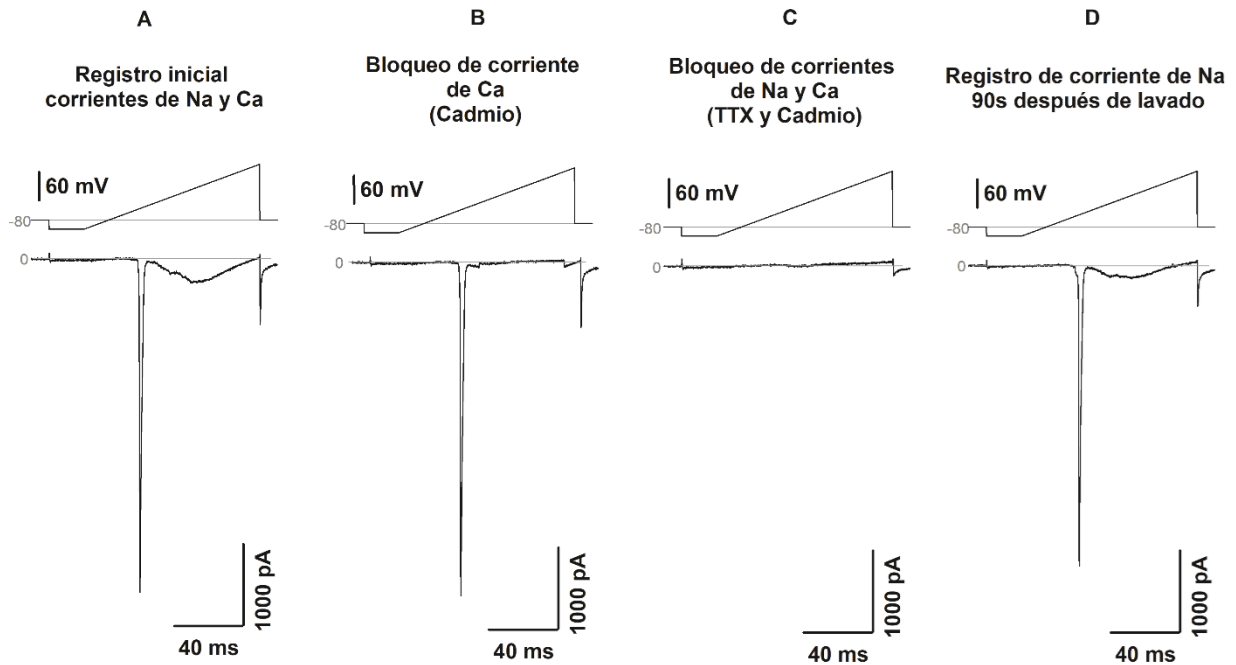


Figura 38.- Representación del efecto del TTX y Cadmio sobre una corriente de sodio activada por una rampa de voltaje de -100 mV a +40 mV (en 100 ms con una frecuencia de muestreo de 10 kHz).

En la figura 38-A logramos observar la corriente mostrando la sección asociada a Sodio y a Calcio. La figura 38-B muestra el efecto del Cadmio en las corrientes de calcio permitiendo la observación de la corriente de sodio. La figura 38-C observamos el efecto de TTX y Cadmio sobre las corrientes de sodio y calcio. La figura 38-D se observa la recuperación de la corriente de sodio y calcio después de 90 segundos. Cabe mencionar que después del lavado, la magnitud de la corriente de sodio recupera sólo un 90 % de la corriente inicial.

6.2.1 Neuronas de la Corteza Auditiva Primaria

6.2.1.1 Resultados individuales por neurona

6.2.1.1.1 Célula 1 (C-A01)

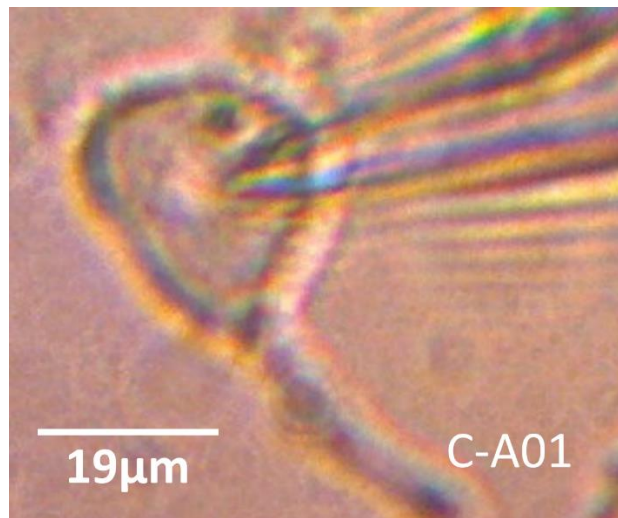


Figura 39.- Fotografía de la neurona auditiva número uno.

La figura 39 es una fotografía de la neurona auditiva número uno, mientras que la figura 40 muestra un esquema de la respuesta de la célula auditiva número uno ante los cinco diferentes niveles de ruido. Al inicio de la figura 40 se indica las características de la célula y las propiedades del sello de la membrana durante la técnica de registro electrofisiológico de fijación de voltaje en configuración de célula completa de neurona agudamente dissociada. La primera característica que se plasma es la capacitancia la cual obtuvo un valor de 11.1 pF, la segunda la característica es la resistencia de acceso, la cual fue de 40 MΩ y la última característica fue la resistencia de membrana, la cual obtuvo un valor de 2.73 GΩ.

La figura 40-A representa el estímulo de la rampa de voltaje que se aplicó a la neurona auditiva número uno. El estímulo empieza en -80 mV, prosigue una caída a -100 mV y posteriormente comienza la rampa de estimulación hasta el valor de +40 mV durante 100 ms, para terminar en una caída de regreso a -80mV. La

figura 40-B representa la corriente de sodio que se obtuvo al colocar ± 1.1284 mV del estímulo control. En este caso, el nivel de ruido ± 1.1284 mV es el primer nivel de ruido que categorizamos.

La figura 40-C representa los valores promedio de la amplitud de corriente de sodio ante los cinco diferentes niveles de ruido que aplicamos sobre la neurona. El primer nivel de ruido presentó la amplitud de corriente máxima, por tal motivo, el primer nivel de ruido se definió como el nivel de ruido óptimo. Conforme el nivel de ruido incrementa, la amplitud de la corriente de sodio decae. En esta imagen es posible observar que existe una diferencia significativa de $p=0.004$ entre el ruido óptimo y el estímulo control. Al realizar la prueba estadística nos menciona que es estadísticamente significativa con una $p=0.004$ entre el nivel de ruido más alto con respecto al ruido óptimo.

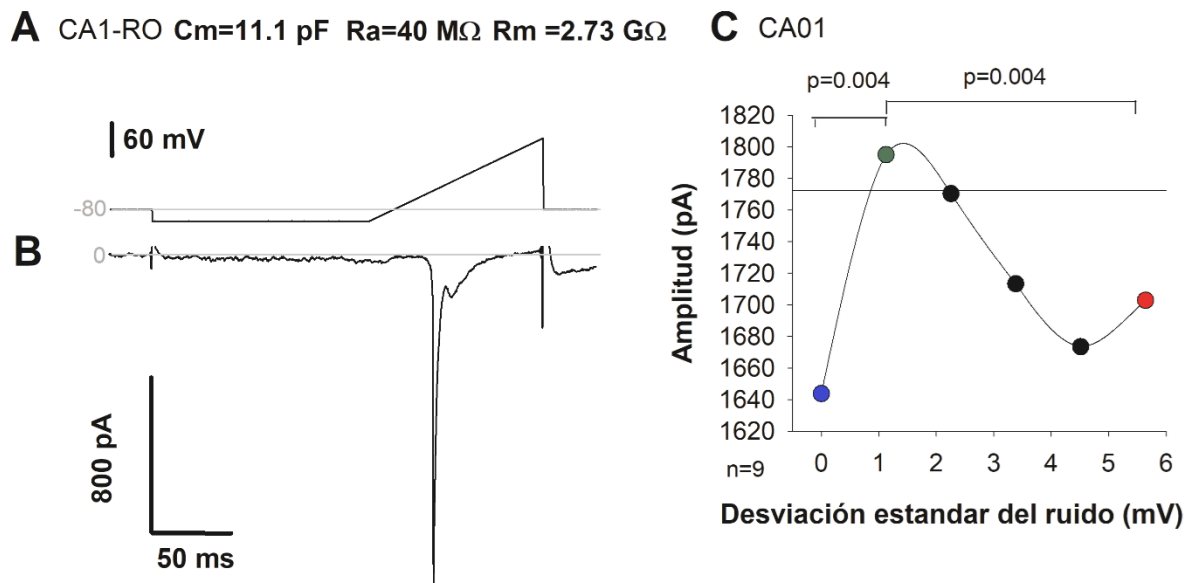


Figura 40.- Figura representativa de la respuesta de la neurona uno ante cinco diferentes estímulos ruidosos. **A)** Representación de la rampa de estimulación al nivel de ruido óptimo. **B)** Representación de la corriente de sodio ante el primer nivel de ruido aplicado. **C)** Representación de la amplitud promedio de la corriente de sodio ante los cinco niveles de ruido eléctrico.

La resonancia estocástica se observa mejor si representamos los datos ante tres

niveles de ruido específico: estímulo control, nivel de ruido de óptimo y nivel de ruido alto (Figura 41). Las barras muestran la media de la magnitud de la corriente de la neurona uno ante los tres niveles de ruido diferente. La prueba estadística de dos muestras relacionadas entre la magnitud de la corriente con ruido óptimo y el resultado que se obtuvo ante el estímulo control, da una diferencia significativa de $p=0.004$ La prueba estadística entre la magnitud de la corriente ante ruido óptimo con el resultado que se obtuvo ante el nivel de ruido más alto es de $p=0.004$.

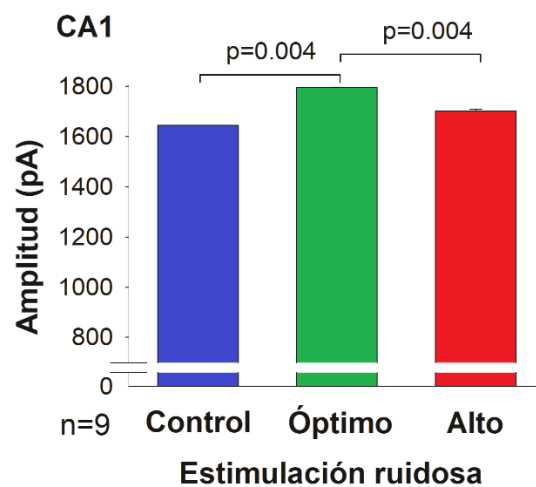


Figura 41.- Gráfica de barras de las magnitudes de las corrientes de sodio de la célula uno auditiva ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido más alto.

En esta representación de los datos observamos que ante un nivel de ruido óptimo la corriente crece con respecto al estímulo control. Al estimular con el nivel de ruido más alto logramos observar un decaimiento de la señal. Ambos cambios presentan una diferencia significativa, lo cual nos confirma que existe un efecto en la corriente de sodio ante un nivel óptimo de ruido.

6.2.1.1.2 Célula 2 (C-A02)

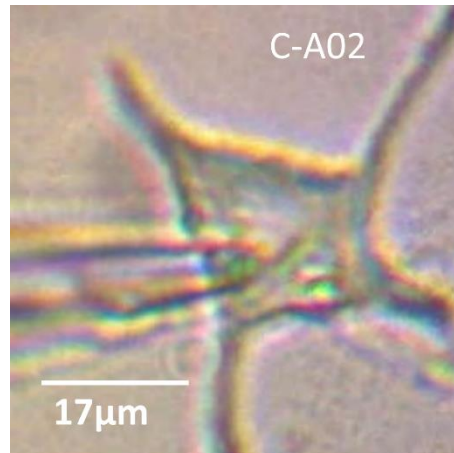


Figura 42.- Fotografía de la neurona auditiva número dos.

La figura 42 es una fotografía de la neurona auditiva número dos, mientras que la figura 43 muestra un esquema de la respuesta de la célula auditiva número dos ante los diferentes niveles de ruido. Al inicio de la figura 43 se representa las características de la célula y del sello de la membrana de la neurona durante la técnica de registro electrofisiológico de fijación de voltaje en configuración de célula completa de neurona agudamente dissociada. La primera característica que se plasma es la capacitancia la cual obtuvo un valor de 9 pF, la segunda la característica es la resistencia de acceso, la cual fue de $50M\Omega$ y la última característica fue la resistencia de membrana, la cual se obtuvo un valor de $4.16G\Omega$.

La figura 43-A representa el estímulo de la rampa que se aplicó a la neurona auditiva número dos. El estímulo empieza en -80 mV , prosigue una caída a -100 mV y posteriormente comienza la rampa de estimulación hasta el valor de $+40\text{ mV}$ durante 100 ms , para terminar en una caída de regreso a -80 mV . La figura 43-B representa la corriente de sodio que se obtuvo al colocar $\pm 4.5134\text{ mV}$ del estímulo control. En este caso, el nivel de ruido $\pm 4.5134\text{ mV}$ es el cuarto nivel de ruido que categorizamos.

La figura 43-C representa los valores promedio de la amplitud de corriente de sodio ante los cinco diferentes niveles de ruido que aplicamos sobre la neurona. En este caso, la corriente máxima se encuentra ante el cuarto nivel de ruido. Podemos corroborar el efecto del ruido al ver que posee una diferencia significativa entre el estímulo control y el nivel de ruido óptimo. El comportamiento de la corriente tiende a permanecer constante ante los primeros tres niveles de ruido eléctrico, pero, al llegar al cuarto nivel de ruido, la magnitud de la corriente llega a su máxima amplitud. Al llegar al quinto nivel de ruido, la amplitud de la corriente de sodio decae.

La prueba estadística del cuarto nivel de ruido y el estímulo control, nos brinda un nivel de $p=0.006$. La diferencia significativa entre el cuarto nivel de ruido y el ruido de nivel más alto, nos brinda una $p=0.1$. A pesar de que la diferencia significativa entre el nivel de ruido más alto y el nivel de ruido óptimo está por encima de 0.05, se aprecia el decaimiento de la magnitud de la corriente de sodio.

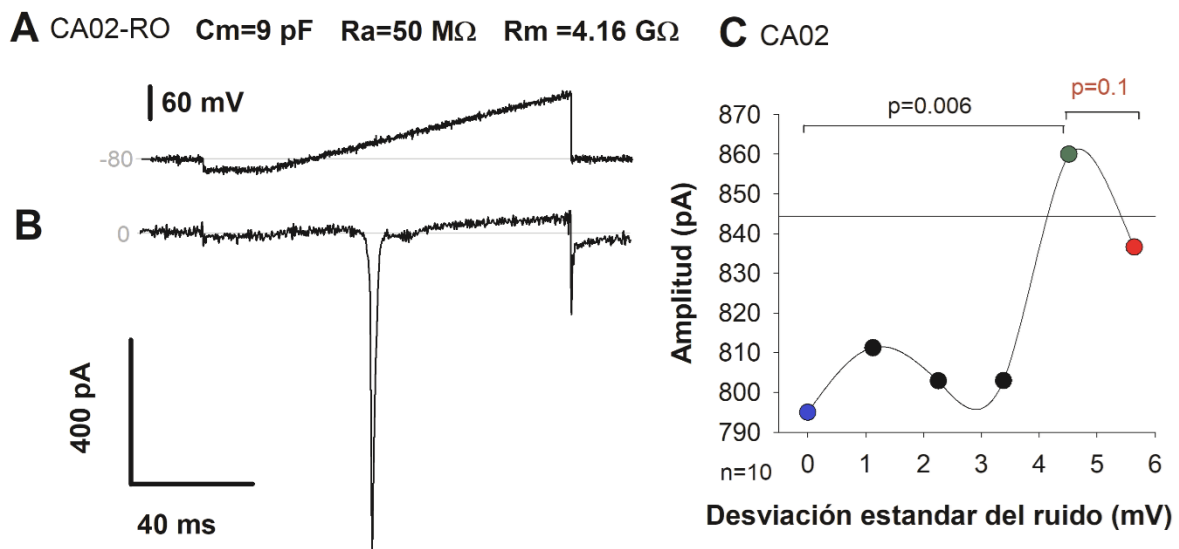


Figura 43.- Figura representativa de la respuesta de la neurona dos ante cinco diferentes estímulos ruidosos. **A)** Representación de la rampa de estimulación al nivel de ruido óptimo. **B)** Representación de la corriente de sodio ante el cuarto nivel de ruido aplicado. **C)** Representación de la amplitud promedio de la corriente de sodio ante los cinco niveles de ruido eléctrico.

Podemos apreciar de mejor manera el fenómeno de la resonancia estocástica, si representamos gráficamente tres niveles de ruido: cero, óptimo y alto. La figura 44 representa la media de la magnitud de la corriente de la neurona dos ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido más alto. El nivel de ruido cero corresponde cuando solo se presenta el estímulo control; el ruido óptimo corresponde al cuarto nivel de estímulo ruidoso, y el ruido alto es el ruido de mayor intensidad. La prueba estadística entre la magnitud de la corriente ante ruido óptimo con el resultado que se obtuvo ante el estímulo control da una diferencia significativa de $p=0.006$. La prueba estadística entre la magnitud de la corriente ante ruido óptimo con el resultado que se obtuvo ante el nivel de ruido más alto es de $p=0.1$.

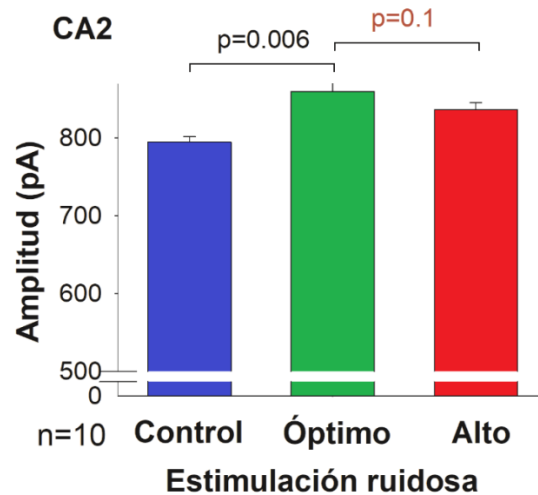


Figura 44.- Gráfica de barras de la amplitud de las corrientes de sodio de la célula dos auditiva ante la estimulación control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido más alto.

6.2.1.1.3 Célula 3 (C-A03)

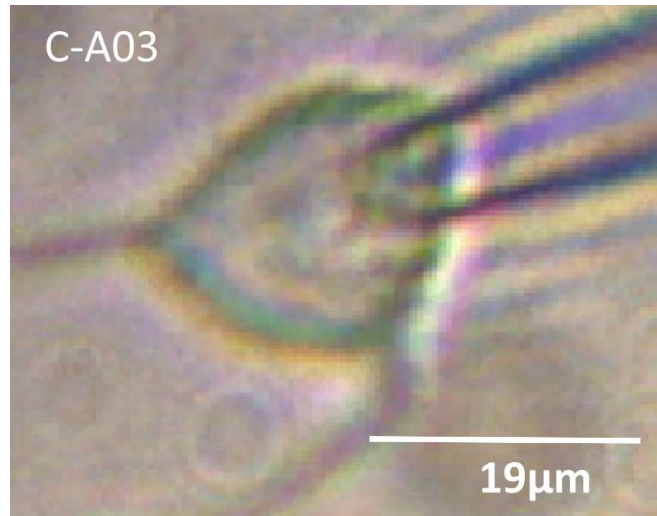


Figura 45.- Fotografía de la neurona auditiva número tres.

La figura 45 es una fotografía de la neurona auditiva número tres, mientras que la figura 46 muestra un esquema de la respuesta de la célula auditiva número tres ante los cinco diferentes niveles de ruido. Al inicio de la figura 45 se indica las características de la célula y las propiedades del sello de la membrana durante la técnica de registro electrofisiológico de fijación de voltaje en configuración de célula completa de neurona agudamente dissociada. La primera característica que se plasma es la capacitancia la cual obtuvo un valor de 11 pF, la segunda la característica es la resistencia de acceso, la cual fue de 25 M Ω y la última característica fue la resistencia de membrana, la cual obtuvo un valor de 1.16 G Ω .

La figura 46-A representa el estímulo de la rampa que se aplicó a la neurona auditiva número tres. El estímulo empieza en -80 mV, prosigue una caída a -100 mV y posteriormente comienza la rampa de estimulación hasta el valor de +40 mV durante 100 ms, para terminar en una caída de regreso a -80mV. La figura 46-B representa la corriente de sodio que se obtuvo al colocar ± 2.2567 mV del estímulo control. En este caso, el nivel de ruido ± 2.2567 mV es el segundo nivel de ruido que categorizamos.

La figura 46-C representa los valores promedio de la amplitud de corriente de sodio ante los cinco diferentes niveles de ruido que aplicamos sobre la neurona. El segundo nivel de ruido presentó la amplitud de corriente máxima, por tal motivo, el segundo nivel de ruido se definió como el nivel de ruido óptimo. Conforme el nivel de ruido incrementa, la amplitud de la corriente de sodio disminuye.

En esta imagen es posible observar que existe una diferencia significativa de $p=0.004$ entre el nivel ruido óptimo y el estímulo control. Al realizar la prueba estadística entre el nivel de ruido más alto con respecto al ruido óptimo, obtenemos una diferencia significativa de $p=0.004$.

Los resultados que se obtuvieron junto con la estadística nos muestran que la corriente de sodio presenta una amplificación de la magnitud ante el nivel de ruido óptimo. Al aplicar el nivel de ruido más alto la amplitud de la corriente de sodio decae hasta valores de menor magnitud en comparación con la estimulación control.

La resonancia estocástica es más evidente si representamos los datos ante tres niveles de ruido específico: estímulo control, nivel de ruido de óptimo y nivel de ruido alto (Figura 47). Las barras muestran la media de la magnitud de la corriente de la neurona tres ante los tres niveles de ruido diferente. La prueba estadística de dos muestras relacionadas entre la magnitud de la corriente con ruido óptimo y el resultado que se obtuvo ante el estímulo control, da una diferencia significativa de $p=0.004$. La prueba estadística entre la magnitud de la corriente ante ruido óptimo con el resultado que se obtuvo ante el nivel de ruido más alto es de $p=0.004$.

En esta representación de los datos observamos que ante un nivel de ruido óptimo la corriente crece con respecto al estímulo control. Al estimular con el nivel de ruido más alto logramos observar un decaimiento de la señal. Ambos cambios presentan una diferencia significativa, lo cual nos confirma que existe un efecto en la corriente de sodio ante un nivel óptimo de ruido.

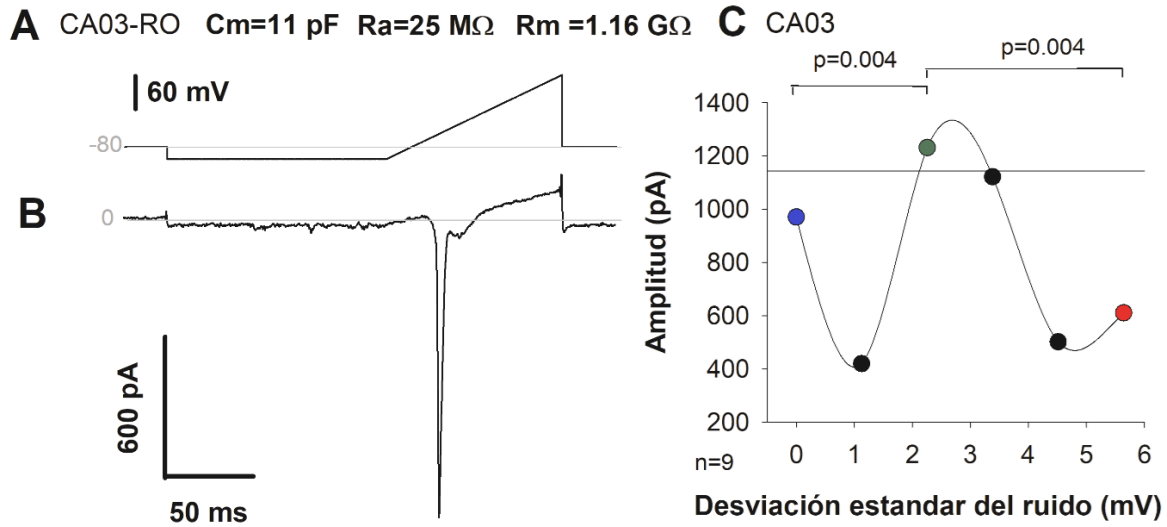


Figura 46.- Figura representativa de la respuesta de la neurona tres ante cinco diferentes estímulos ruidosos. **A)** Representación de la rampa de estimulación al nivel de ruido óptimo. **B)** Representación de la corriente de sodio ante el segundo nivel de ruido aplicado. **C)** Representación de la amplitud promedio de la corriente de sodio ante los cinco niveles de ruido eléctrico.

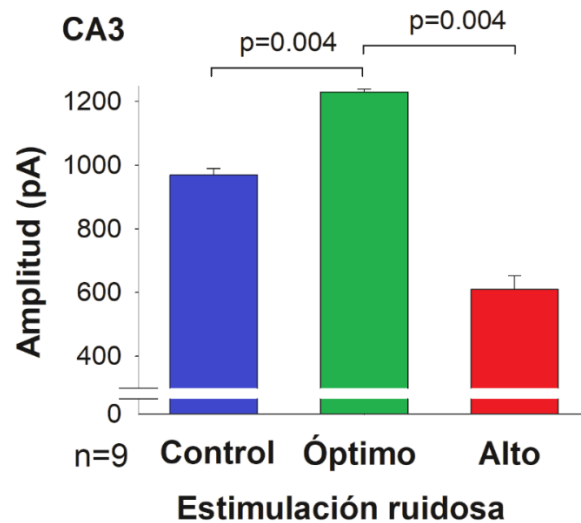


Figura 47.- Gráfica de barras de las magnitudes de las corrientes de sodio de la célula tres auditiva ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido más alto.

6.2.1.1.4 Célula 4 (C-A04)

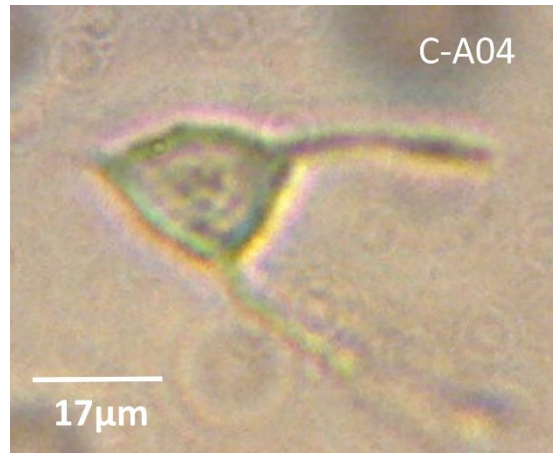


Figura 48.- Fotografía de la neurona auditiva número cuatro.

La figura 48 es una fotografía de la neurona auditiva número tres, mientras que la figura 49 muestra un esquema de la respuesta de la célula auditiva número cuatro ante los cinco diferentes niveles de ruido. Al inicio de la figura 49 se indica las características de la célula y las propiedades del sello de la membrana durante la técnica de registro electrofisiológico de fijación de voltaje en configuración de célula completa de neurona agudamente dissociada. La primera característica que se plasma es la capacitancia la cual obtuvo un valor de 9.7 pF, la segunda la característica es la resistencia de acceso, la cual fue de 50MΩ y la última característica fue la resistencia de membrana, la cual obtuvo un valor de 1.03GΩ.

La figura 49-A representa el estímulo de la rampa que se aplicó a la neurona auditiva número cuatro. El estímulo empieza en -80 mV, prosigue una caída a -100 mV y posteriormente comienza la rampa de estimulación hasta el valor de +40 mV durante 100 ms, para terminar en una caída de regreso a -80mV. La figura 49-B representa la corriente de sodio que se obtuvo al colocar ± 1.1284 mV del estímulo control. En este caso, el nivel de ruido ± 1.1284 mV es el primer nivel de ruido que categorizamos.

La figura 49-C representa el comportamiento de las corrientes de sodio ante los cinco diferentes niveles de ruido. El nivel de ruido óptimo, en el cual ocurre la amplitud de la corriente máxima es ante el primer de nivel de ruido. Conforme el nivel de ruido incrementa, la amplitud de la corriente de sodio disminuye. La prueba estadística del primer nivel de ruido y el estímulo control, nos brinda un nivel de $p=1.4 \times 10^{-16}$. La diferencia significativa entre el primer nivel de ruido y el ruido de nivel más alto, nos brinda una $p=6.3 \times 10^{-15}$.

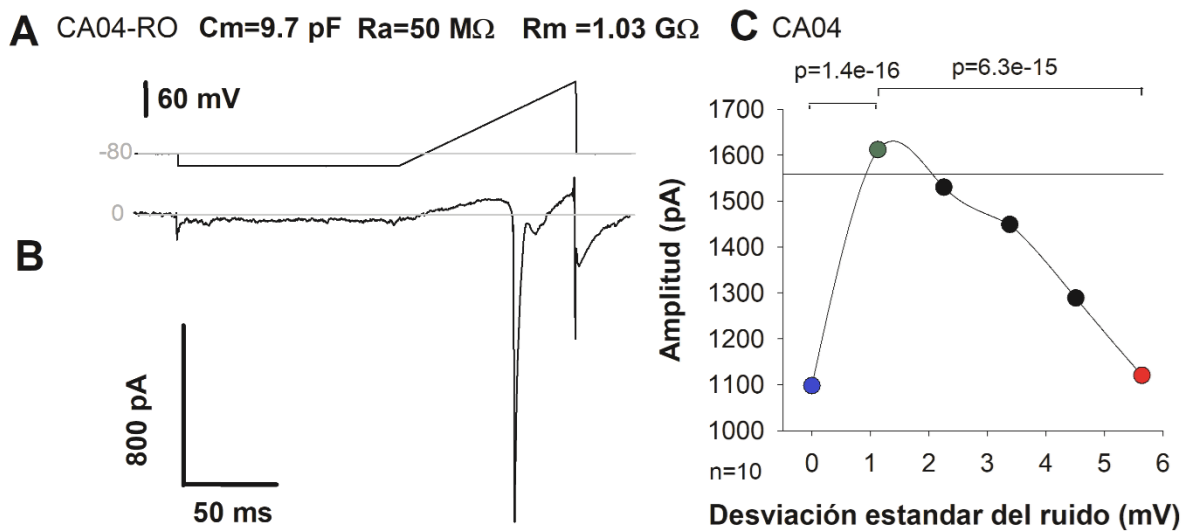


Figura 49.- Figura representativa de la respuesta de la neurona cuatro ante cinco diferentes estímulos ruidosos. **A)** Representación de la rampa de estimulación al nivel de ruido óptimo. **B)** Representación de la corriente de sodio ante el primer nivel de ruido aplicado. **C)** Representación de la amplitud promedio de la corriente de sodio ante los cinco niveles de ruido eléctrico.

La figura 50 nos brinda la información detallada de las amplitudes de las corrientes en términos de tres condiciones: estímulo control, ruido óptimo y ruido alto. Las barras muestran la media de la magnitud de la corriente de la neurona cuatro ante los tres niveles de ruido diferente. La prueba estadística de dos muestras relacionadas entre la magnitud de la corriente con ruido óptimo y el resultado que se obtuvo ante el estímulo control, da una diferencia significativa de $p=1.4 \times 10^{-16}$

La prueba estadística entre la magnitud de la corriente ante ruido óptimo con el resultado que se obtuvo ante el nivel de ruido más alto es de $p=6.3 \times 10^{-15}$.

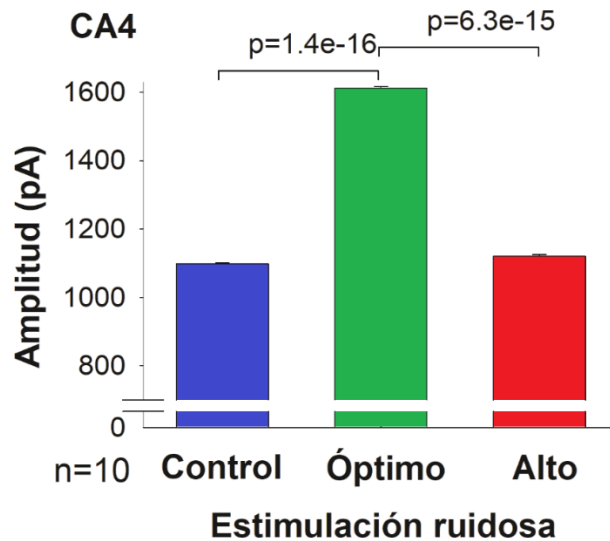


Figura 50.- Gráfica de barras de la amplitud de las corrientes de sodio de la célula cuatro auditiva ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido más alto.

Si observamos los datos con respecto los tres niveles de ruido específico (Figura 50). Podemos observar con mayor precisión que existe un cambio en la magnitud de la corriente ante un nivel de ruido óptimo con respecto al valor de la corriente que se obtuvo ante una estimulación control. De igual podemos observar que existe una diferencia significativa entre la amplitud de la corriente ante el nivel de ruido más alto y la corriente que se obtuvo en el nivel de ruido óptimo.

6.2.2 Neuronas de la corteza somatosensorial primaria

6.2.2.1 Resultados individuales por neurona

6.2.2.1.1 Célula 1 (C-S01)

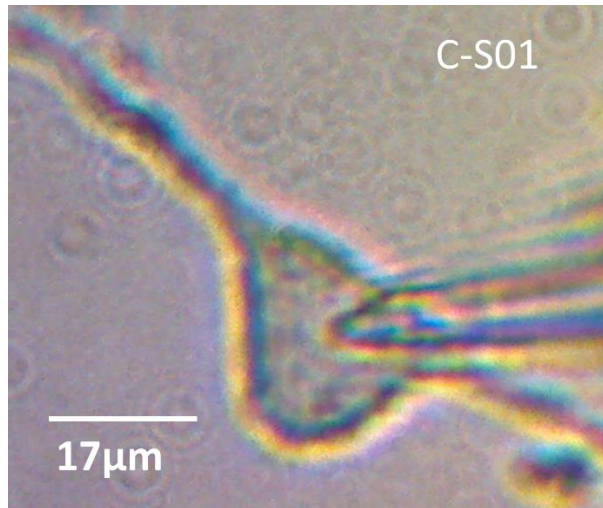


Figura 51.- Fotografía de la neurona somatosensorial número uno.

La figura 51 es una fotografía de la neurona somatosensorial número uno, la cual se tomó antes del registro de la corriente de sodio. Mientras que la figura 52 muestra un esquema de la respuesta de la célula somatosensorial número uno ante los cinco diferentes niveles de ruido. Al inicio de la figura 52 se indica las características de la célula y las propiedades del sello de la membrana durante la técnica de registro electrofisiológico de fijación de voltaje en configuración de célula completa de neurona agudamente dissociada. La primera característica que se plasma es la capacitancia la cual obtuvo un valor de 8.79 pF, la segunda la característica es la resistencia de acceso, la cual fue de 35 MΩ y la última característica fue la resistencia de membrana, la cual obtuvo un valor de 2.38 GΩ.

La figura 52-A representa el estímulo de la rampa que se aplicó a la neurona somatosensorial número uno. La cual empieza en -80 mV, existe una caída a -100 mV y después comienza la rampa de estimulación hasta el valor de +40 mV durante 100 ms, para terminar en una caída de regreso a -80mV. La

representación del estímulo está alineada con la respuesta de la corriente de sodio en el periodo de tiempo en cual se aplicó dicho estímulo.

La figura 52-B representa la corriente de sodio que se obtuvo al colocar ± 2.2567 mV del estímulo control. En este caso, el nivel de ruido ± 2.2567 mV es el segundo nivel de ruido que categorizamos.

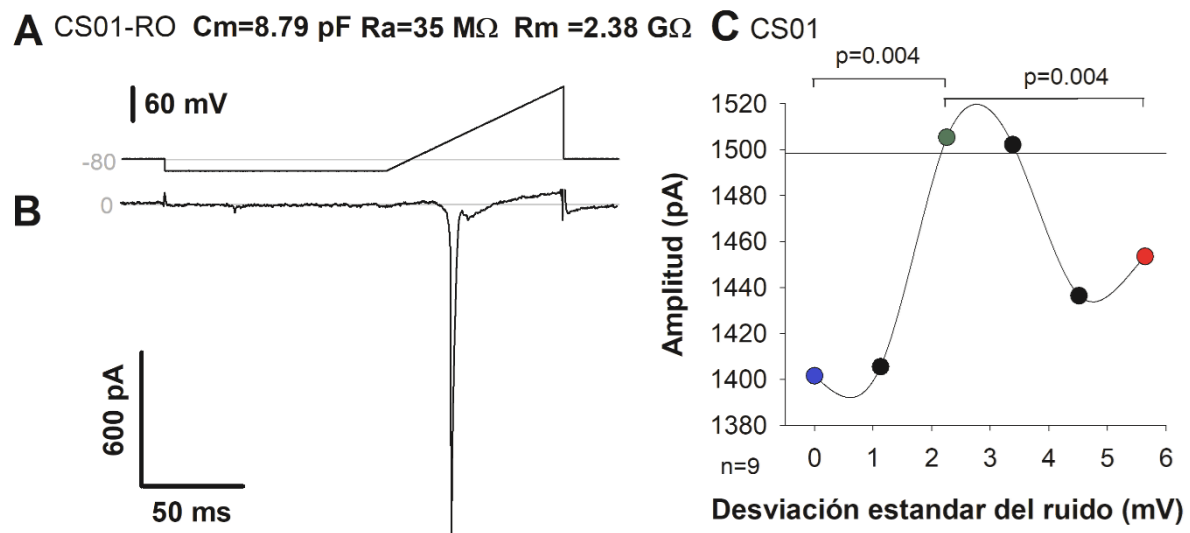


Figura 52- Figura representativa de la respuesta de la neurona somatosensorial número uno ante estímulos ruidosos. **A)** Representación de la rampa de estimulación óptima aplicada sobre la neurona somatosensorial. **B)** La corriente de sodio obtenida ante el estímulo del segundo nivel de ruido aplicado. **C)** Representación de la media de las corrientes de sodio obtenidas antes los cinco niveles de ruido.

La figura 52-C muestra el comportamiento de la corriente de sodio ante los cinco diferentes niveles de ruido que se le presentaron a la neurona. El nivel de ruido dos presentó la amplitud de corriente máxima, por tal motivo, el nivel de ruido dos se definió como el nivel de ruido óptimo.

Observamos que la corriente tiene una dirección ascendente conforme el nivel de ruido alcanza el segundo nivel de estimulación. Al incrementar a niveles de ruido más alto la corriente tiende a decaer. Observamos que existe una diferencia

significativa de $p= 0.004$ entre el ruido óptimo y el estímulo control. Al realizar la prueba estadística existe una diferencia significativa de $p= 0.004$ entre el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido más alto.

La figura 53 nos brinda la información detallada de las amplitudes de las corrientes ante dichas tres condiciones. Las barras muestran la media de la magnitud de la corriente de la neurona uno ante los tres niveles de ruido diferente. La prueba estadística de dos muestras relacionadas entre la magnitud de la corriente con ruido óptimo y el resultado que se obtuvo ante el estímulo control da una diferencia significativa de $p= 0.004$. La prueba estadística entre la magnitud de la corriente ante ruido óptimo con el resultado que se obtuvo ante el nivel de ruido más alto es de $p=0.004$.

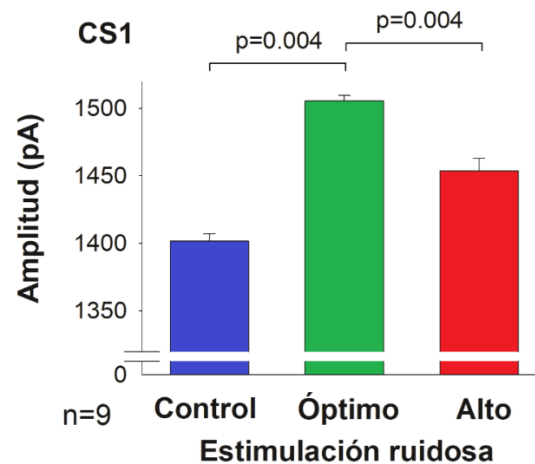


Figura 53.- Gráfica de barras de las magnitudes de las corrientes de sodio de la célula uno somatosensorial ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido más alto.

Es evidente que ante un nivel de ruido óptimo la corriente crece con respecto al estímulo control y al estimular con el nivel de ruido más alto decae la amplitud de la corriente de sodio. Ambos cambios presentan una diferencia significativa, lo cual confirma que existe un efecto en la corriente de sodio ante un nivel óptimo de ruido.

6.2.2.1.2 Célula 2 (C-S02)

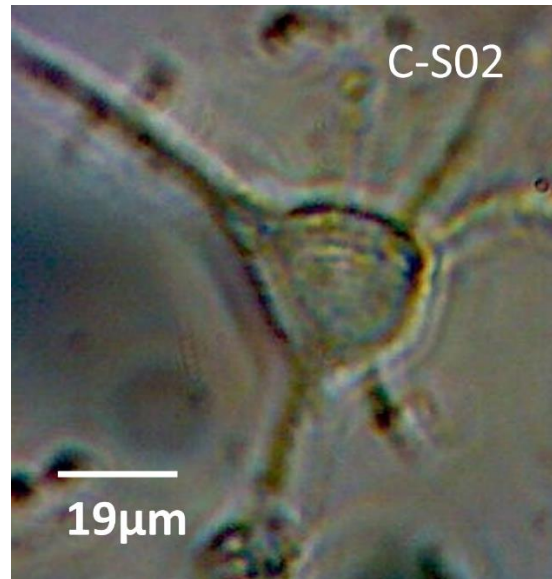


Figura 54.- Fotografía de la neurona somatosensorial número dos.

La figura 54 es una fotografía de la neurona somatosensorial número dos, la cual se tomó antes de realizar el registro electrofisiológico de fijación de voltaje en configuración de célula completa de neurona agudamente disociada. Mientras que la figura 55 muestra un esquema de la respuesta de la célula somatosensorial número dos ante los cinco diferentes niveles de ruido. Al inicio de la figura 55 se indica las características de la célula y las propiedades del sello de la membrana durante la técnica de registro electrofisiológico de fijación de voltaje en configuración de célula completa de neurona agudamente disociada. La primera característica que se plasma es la capacitancia la cual obtuvo un valor de 11 pF, la segunda la característica es la resistencia de acceso, la cual fue de 39 MΩ y la última característica fue la resistencia de membrana, la cual obtuvo un valor de 1.58 GΩ.

La figura 55-A representa el estímulo de la rampa que se aplicó a la neurona somatosensorial número dos. La cual empieza en -80 mV, existe una caída a -100 mV y después comienza la rampa de estimulación hasta el valor de +40 mV

durante 100 ms, para terminar en una caída de regreso a -80mV. La representación del estímulo está alineada con la respuesta de la corriente de sodio en el periodo de tiempo en cual se aplicó dicho estímulo.

La figura 55-B representa la corriente de sodio que se obtuvo al colocar ± 1.1284 mV del estímulo control. En este caso, el nivel de ruido ± 1.1284 mV es el primer nivel de ruido que categorizamos.

La figura 55-C muestra el comportamiento de la corriente de sodio ante los cinco diferentes niveles de ruido que se le presentaron a la neurona. El primer nivel de ruido presentó la amplitud de corriente máxima, por tal motivo, el primer nivel de ruido se definió como el nivel de ruido óptimo. Al incrementar a niveles de ruido más alto la corriente decae. Observar que existe una diferencia significativa de $p=0.004$ entre el ruido óptimo y el estímulo control. Al realizar la prueba estadística nos indica que existe una diferencia significativa entre el nivel de ruido más alto con respecto al ruido óptimo con una p de 0.004.

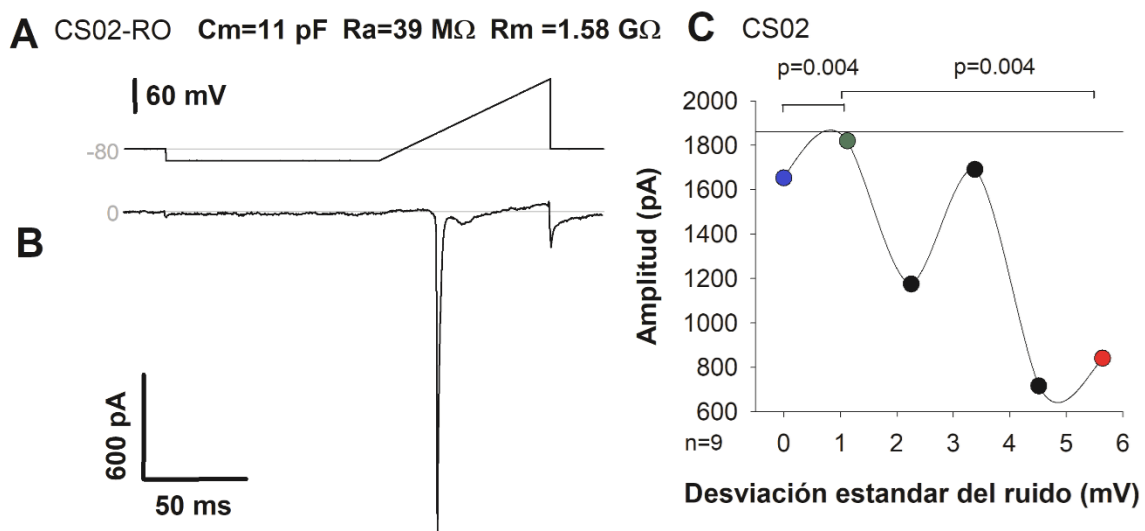


Figura 55.- Figura representativa de la respuesta de la neurona somatosensorial número dos ante estímulos ruidosos. **A)** Representación de la rampa de estimulación óptima aplicada sobre la neurona somatosensorial. **B)** La corriente de sodio obtenida ante el estímulo del primer nivel de ruido aplicado. **C)** Representación de la media de las corrientes de sodio obtenidas antes los cinco niveles de ruido.

El efecto que tiene un nivel óptimo de ruido es más claro al representar los datos ante tres niveles de ruido específico: estímulo control, nivel de ruido de óptimo y nivel de ruido alto (Figura 56). Las barras muestran la media de la magnitud de la corriente de la neurona dos ante los tres niveles de ruido diferente. La prueba estadística de dos muestras relacionadas entre la magnitud de la corriente con ruido óptimo y el resultado que se obtuvo ante el estímulo control, da una diferencia significativa de $p= 0.004$. La prueba estadística entre la magnitud de la corriente ante ruido óptimo con el resultado que se obtuvo ante el nivel de ruido más alto es de $p=0.004$.

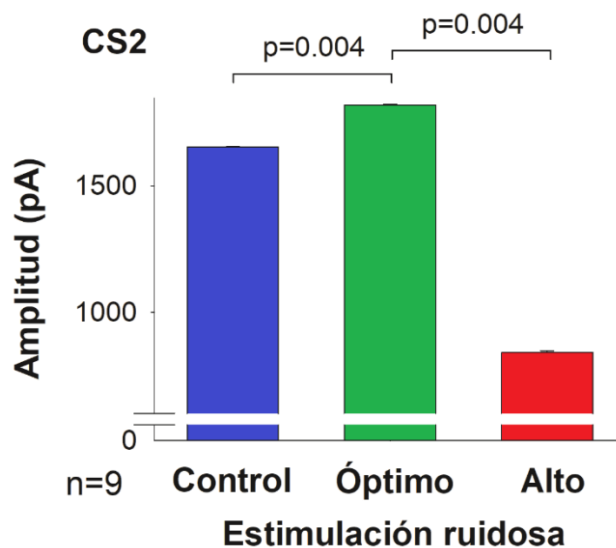


Figura 56.- Gráfica de barras de las magnitudes de las corrientes de sodio de la célula dos somatosensorial ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido más alto.

La estadística entre el nivel de ruido óptimo con el estímulo control y el ruido más alto presentan una diferencia significativa, lo cual nos confirma que existe un efecto en la corriente de sodio ante un nivel óptimo de ruido. La estadística nos indica que el efecto que vemos en la corriente es debido a los diferentes niveles de ruido que aplicamos a la neurona.

6.2.2.1.3 Célula 3 (C-S03)

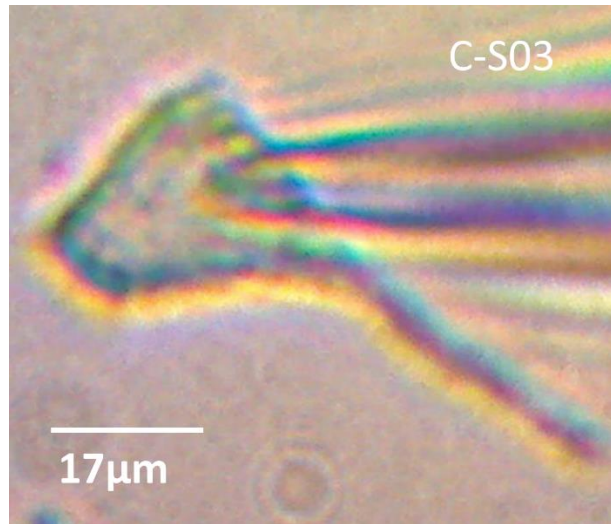


Figura 57.- Fotografía de la neurona somatosensorial número tres.

La figura 57 es una fotografía de la neurona somatosensorial número tres, mientras que la figura 58 muestra un esquema de la respuesta de la célula somatosensorial número tres ante los cinco diferentes niveles de ruido. Al inicio de la figura 58 se indica las características de la célula y las propiedades del sello de la membrana durante la técnica de registro electrofisiológico de fijación de voltaje en configuración de célula completa de neurona agudamente dissociada. La primera característica que se plasma es la capacitancia la cual obtuvo un valor de 9 pF, la segunda la característica es la resistencia de acceso, la cual fue de 53 M Ω y la última característica fue la resistencia de membrana, la cual obtuvo un valor de 2.15 G Ω .

La figura 58-A representa el estímulo de la rampa que se aplicó a la neurona somatosensorial número tres. La cual empieza en -80 mV, existe una caída a -100 mV y después comienza la rampa de estimulación hasta el valor de +40 mV durante 100 ms, para terminar en una caída de regreso a -80mV. La representación del estímulo está alineada con la respuesta de la corriente de sodio en el periodo de tiempo en cual se aplicó dicho estímulo.

La figura 58-B representa la corriente de sodio que se obtuvo al colocar ± 4.5134 mV del estímulo control. En este caso, el nivel de ruido ± 4.5134 mV es el cuarto nivel de ruido que categorizamos.

La figura 58-C representa el comportamiento de las corrientes de sodio ante los cinco diferentes niveles de ruido. El nivel de ruido óptimo en el cual ocurre la amplitud de la corriente máxima es en el cuarto de nivel de ruido. Al incrementar al nivel de ruido máximo, la corriente tiende a disminuir. Podemos observar que existe una diferencia significativa de $p= 0.004$ entre el nivel de ruido cuatro y el estímulo control. De igual manera, se observa existe una diferencia significativa con una p de 0.004 entre la amplitud de la corriente ante el nivel de ruido más alto y el nivel de ruido óptimo.

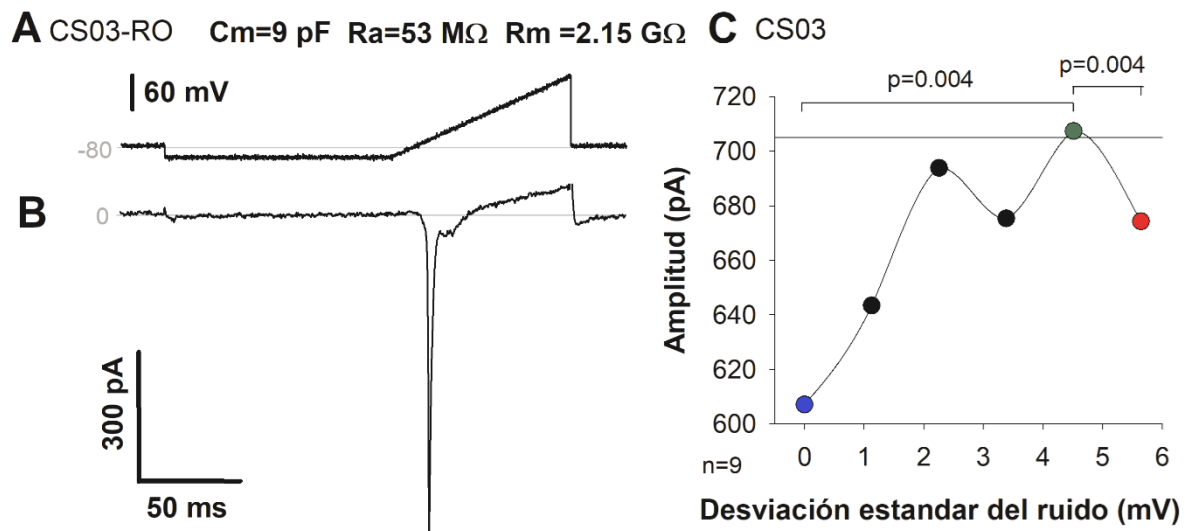


Figura 58- Figura representativa de la respuesta de la neurona somatosensorial número tres ante estímulos ruidosos. **A)** Representación de la rampa de estimulación óptima aplicada sobre la neurona somatosensorial. **B)** La corriente de sodio obtenida ante el estímulo del cuarto nivel de ruido aplicado. **C)** Representación de la media de las corrientes de sodio obtenidas antes los cinco niveles de ruido.

La figura 59 nos brinda la información detallada de las amplitudes de las corrientes en términos de tres condiciones: estímulo control, ruido óptimo y ruido alto. Las barras muestran la media de la magnitud de la corriente de la neurona cuatro ante los tres niveles de ruido diferente. La prueba estadística de dos muestras relacionadas entre la magnitud de la corriente con ruido óptimo y el resultado que se obtuvo ante el estímulo control da una diferencia significativa de $p=0.004$. La prueba estadística entre la magnitud de la corriente ante ruido óptimo con el resultado que se obtuvo ante el nivel de ruido más alto es de $p=0.004$.

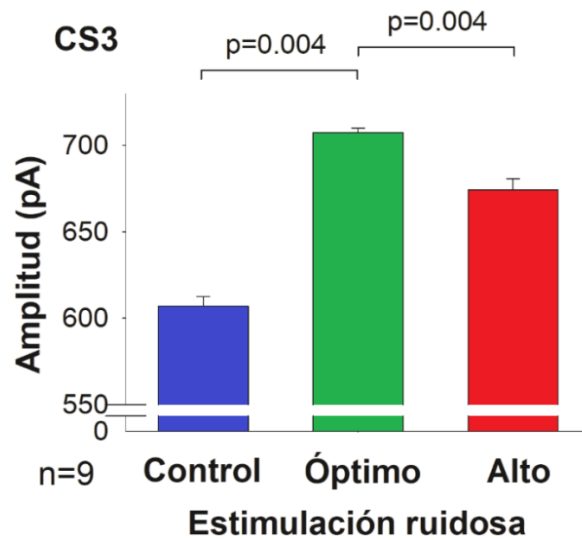


Figura 59.- Gráfica de barras de las magnitudes de las corrientes de sodio de la célula cuatro somatosensorial ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido más alto.

Si observamos los datos con respecto los tres niveles de ruido específico (Figura 59). Es evidente que existe un cambio en la magnitud de la corriente ante un nivel de ruido óptimo con respecto al valor de la corriente que se obtuvo ante una estimulación control.

6.2.3 Neuronas piramidales de menor tamaño

Nos dimos a la tarea de evaluar el fenómeno de la resonancia estocástica en neuronas piramidales de menor tamaño. La finalidad fue observar si en neuronas piramidales pequeñas que se localizan en distintas capas presentan el fenómeno de la resonancia estocástica al utilizar ruido eléctrico.

A continuación, presentamos los resultados encontrados de tres neuronas del área auditiva y 5 neuronas del área somatosensorial

6.2.3.1 Neuronas de la corteza auditiva primaria

6.2.3.1.1 Célula 5 (C-A05)

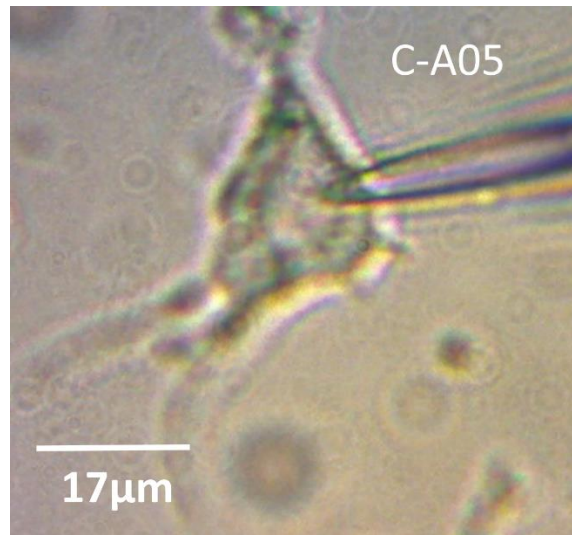


Figura 60.- Fotografía de la neurona auditiva número cinco.

La figura 60 es una fotografía de la neurona auditiva número cinco, mientras que la figura 61 muestra un esquema de la respuesta de la célula auditiva número cinco ante los cinco diferentes niveles de ruido. Al inicio de la figura 61 se indica las características de la célula y las propiedades del sello de la membrana durante la técnica de registro electrofisiológico de fijación de voltaje en configuración de

célula completa de neurona agudamente disociada. La primera característica que se plasma es la capacitancia la cual obtuvo un valor de 5.6 pF, la segunda la característica es la resistencia de acceso, la cual fue de 40MΩ y la última característica fue la resistencia de membrana, la cual obtuvo un valor de 2.64 GΩ.

La figura 61-A representa el estímulo de la rampa que se aplicó a la neurona auditiva número cinco. El estímulo empieza en -80 mV, prosigue una caída a -100 mV y posteriormente comienza la rampa de estimulación hasta el valor de +40 mV durante 100 ms, para terminar en una caída de regreso a -80mV. La figura 61-B representa la corriente de sodio que se obtuvo al colocar ± 1.1284 mV del estímulo control. En este caso, el nivel de ruido ± 1.1284 mV es el primer nivel de ruido que categorizamos.

La figura 61-C representa los valores promedio de la amplitud de corriente de sodio ante los cinco diferentes niveles de ruido que aplicamos sobre la neurona. El valor de la corriente de sodio aumenta hasta su amplitud máxima ante el primer nivel de ruido. Por lo cual el primer nivel de ruido se consideró como el nivel de ruido óptimo. Conforme el nivel de ruido incrementa, la amplitud de la corriente de sodio disminuye. La prueba estadística de comparación entre el nivel de ruido óptimo y el estímulo control, nos brinda una $p=5.5 \times 10^{-7}$. Además al aplicar la estadística entre el nivel de ruido óptimo y el ruido de nivel más alto, presenta una diferencia significativa de $p=0.0001$. Los resultados obtenidos y la estadística aplicada nos muestran que el comportamiento de la corriente que observamos se debe a la aplicación de diferentes niveles de ruido.

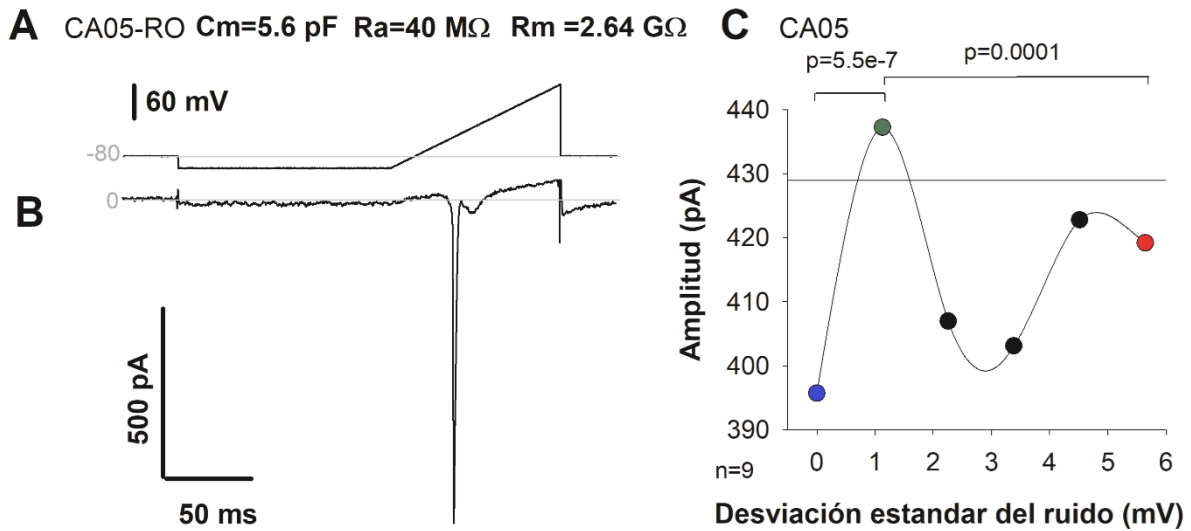


Figura 61.- Figura representativa de la respuesta de la neurona cinco ante cinco diferentes estímulos ruidosos. **A)** Representación de la rampa de estimulación al nivel de ruido óptimo. **B)** Representación de la corriente de sodio ante el primer nivel de ruido aplicado. **C)** Representación de la amplitud promedio de la corriente de sodio ante los cinco niveles de ruido eléctrico.

La resonancia estocástica se observa mejor si representamos los datos ante tres niveles de ruido específico: estímulo control, nivel de ruido de óptimo y nivel de ruido alto (Figura 62). La figura 68 nos brinda la información detallada de las amplitudes de las corrientes en términos de dichas condiciones. Las barras muestran la media de la magnitud de la corriente de la neurona cinco ante los tres niveles de ruido diferente. La prueba estadística de dos muestras relacionadas entre la magnitud de la corriente con ruido óptimo y el resultado que se obtuvo ante el estímulo control, da una diferencia significativa de $p=5.5 \times 10^{-7}$. La prueba estadística entre la magnitud de la corriente ante ruido óptimo con el resultado que se obtuvo ante el nivel de ruido más alto es de $p=0.0001$.

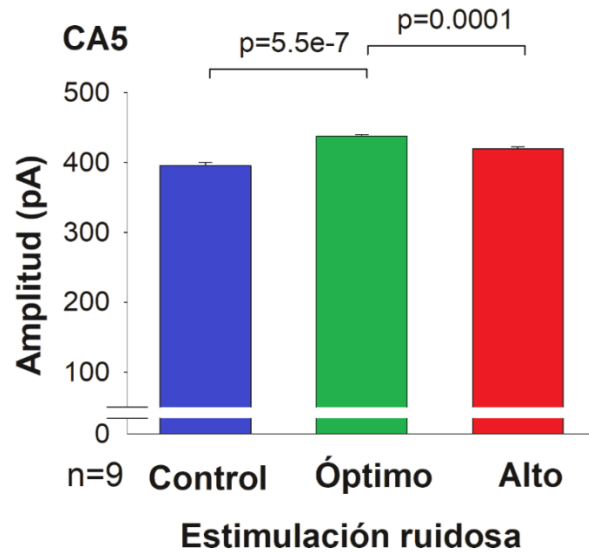


Figura 62.- Gráfica de barras de la amplitud de las corrientes de sodio de la célula cinco auditiva ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido más alto.

En esta representación de los datos observamos que ante un nivel de ruido óptimo la corriente crece con respecto al estímulo control. Al estimular con el nivel de ruido más alto logramos observar un decaimiento de la señal. Ambos cambios presentan una diferencia significativa, lo cual nos confirma que existe un efecto en la corriente de sodio ante un nivel óptimo de ruido.

6.2.3.1.2 Célula 6 (C-A06)

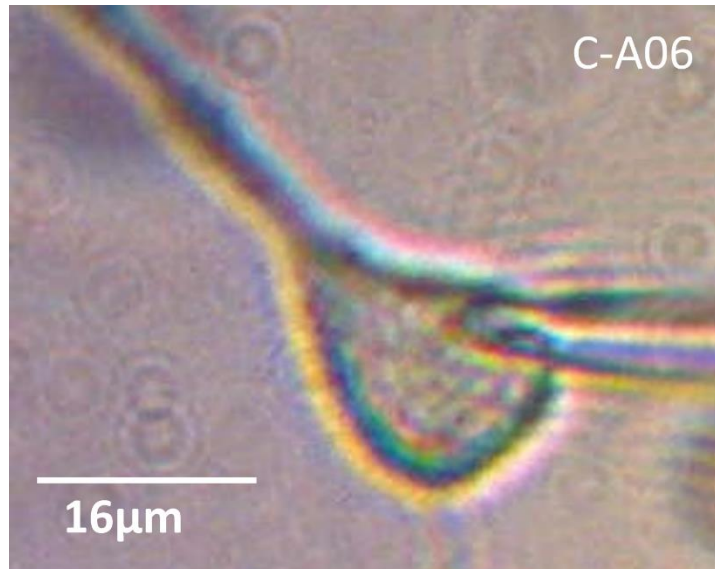


Figura 63.- Fotografía de la neurona auditiva número seis.

La figura 63 es una fotografía de la neurona auditiva número seis, mientras que la figura 64 muestra un esquema de la respuesta de la célula auditiva número seis ante los diferentes niveles de ruido. Al inicio de la figura 64 se representa las características de la célula y del sello de la membrana de la neurona durante la técnica de registro electrofisiológico de fijación de voltaje en configuración de célula completa de neurona agudamente dissociada. La primera característica que se plasma es la capacitancia la cual obtuvo un valor de 7.9 pF, la segunda la característica es la resistencia de acceso, la cual fue de 45.5 M Ω y la última característica fue la resistencia de membrana, la cual se obtuvo un valor de 2.35 G Ω .

La figura 64-A representa el estímulo de la rampa que se aplicó a la neurona auditiva número seis. El estímulo empieza en -80 mV, prosigue una caída a -100 mV y posteriormente comienza la rampa de estimulación hasta el valor de +40 mV durante 100 ms, para terminar en una caída de regreso a -80mV. La figura 64-B representa la corriente de sodio que se obtuvo al colocar ± 4.5134 mV del estímulo

control. En este caso, el nivel de ruido ± 4.5134 mV es el cuarto nivel de ruido que categorizamos.

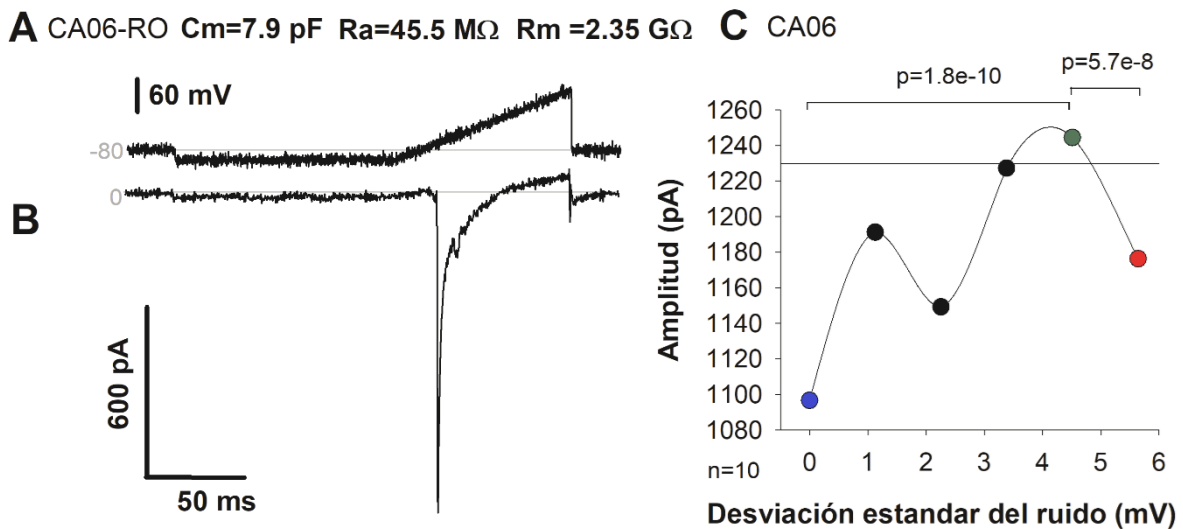


Figura 64.- Figura representativa de la respuesta de la neurona seis ante cinco diferentes estímulos ruidosos. **A)** Representación de la rampa de estimulación al nivel de ruido óptimo. **B)** Representación de la corriente de sodio ante el cuarto nivel de ruido aplicado. **C)** Representación de la amplitud promedio de la corriente de sodio ante los cinco niveles de ruido eléctrico.

La figura 64-C representa los valores promedio de la amplitud de corriente de sodio ante los cinco diferentes niveles de ruido que aplicamos sobre la neurona. El valor de la corriente de sodio aumenta conforme la aplicación de ruido incrementa. Es posible observar el incremento hasta el cuarto nivel de ruido. Cuando el nivel de ruido llega al nivel más alto la corriente de sodio tiende a decaer. La prueba estadística del cuarto nivel de ruido y el estímulo control, nos brinda un nivel de $p=1.8 \times 10^{-10}$. La diferencia significativa entre el cuarto nivel de ruido y el ruido de nivel más alto, nos brinda una $p=5.7 \times 10^{-8}$.

Podemos apreciar mejor el efecto del ruido, si observamos los cambios de corriente con respecto al estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido alto (Figura 65). La figura 65 representa la media de la magnitud de la corriente de la neurona seis ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el

nivel de ruido más alto. La prueba estadística entre la magnitud de la corriente ante ruido óptimo con el resultado que se obtuvo ante el estímulo control da una diferencia significativa de $p=1.8 \times 10^{-10}$. La prueba estadística entre la magnitud de la corriente ante ruido óptimo con el resultado que se obtuvo ante el nivel de ruido más alto es de $p=5.7 \times 10^{-8}$.

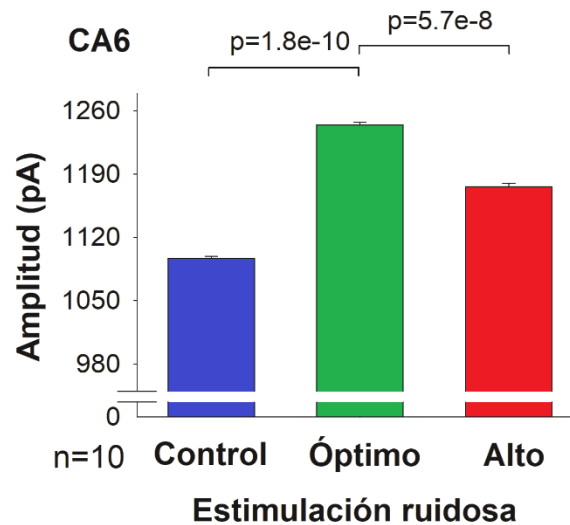


Figura 65.- Gráfica de barras de las magnitudes de las corrientes de sodio de la célula auditiva seis ante la estimulación control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido más alto.

La magnitud de la corriente de sodio basal se observa ante el estímulo control, el cual le corresponde la gráfica de barras de color azul. Al aplicar el estímulo ruidoso óptimo, la magnitud de la corriente creció a su máxima amplitud, la cual está representada en la figura 65 con la barra de color verde. Si observamos la magnitud de la corriente de sodio ante el nivel de ruido más alto, podemos apreciar que la amplitud de la corriente decae, y es significativo con respecto a la corriente obtenida en el nivel de ruido óptimo. La representación de la amplitud de la corriente de sodio ante el nivel más alto corresponde a la barra de color rojo.

6.2.3.1.3 Célula 7 (C-A07)

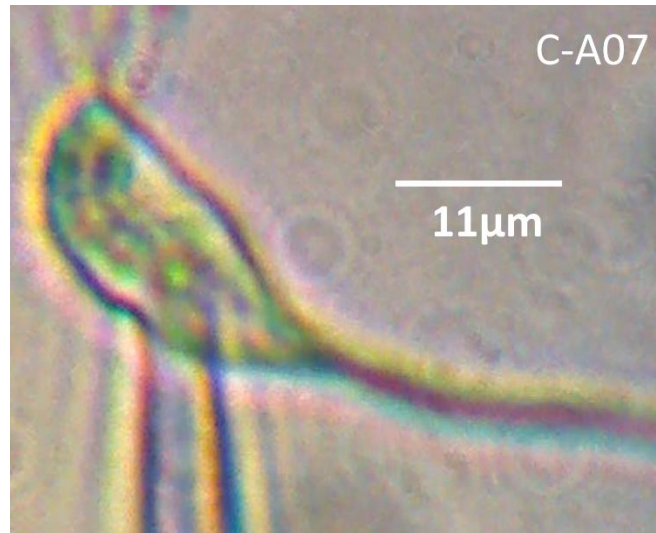


Figura 66.- Fotografía de la neurona auditiva número siete.

La figura 66 es una fotografía de la neurona auditiva número siete, mientras que la figura 67 muestra un esquema de la respuesta de la célula auditiva número siete ante los cinco diferentes niveles de ruido. Al inicio de la figura 67 se representa las características de la célula y las propiedades del sello de la membrana neuronal durante la técnica de registro electrofisiológico de fijación de voltaje en configuración de célula completa de neurona agudamente disociada. La primera característica que se plasma es la capacitancia la cual obtuvo un valor de 3.89 pF, la segunda la característica es la resistencia de acceso, la cual fue de 20M Ω y la última característica fue la resistencia de membrana, la cual obtuvo un valor de 1.07G Ω .

La figura 67-A representa el estímulo de la rampa que se aplicó a la neurona auditiva número siete. El estímulo empieza en -80 mV, prosigue una caída a -100 mV y posteriormente comienza la rampa de estimulación hasta el valor de +40 mV durante 100 ms, para terminar en una caída de regreso a -80mV. La figura 67-B representa la corriente de sodio que se obtuvo al colocar ± 1.1284 mV del estímulo

control. En este caso, el nivel de ruido ± 1.1284 mV es el primer nivel de ruido que categorizamos.

La figura 67-C representa los valores promedio de la amplitud de corriente de sodio ante los cinco diferentes niveles de ruido que aplicamos sobre la neurona. El valor de la corriente de sodio aumenta al llegar a la aplicación del primer nivel de ruido. Conforme el nivel de ruido incrementa, la amplitud de la corriente de sodio disminuye. En base a la estadística de relación de dos muestras observamos una diferencia significativa entre la amplitud registrada en el nivel de ruido óptimo y el estímulo control. La prueba estadística entre el primer nivel de ruido y el estímulo control, nos brinda un nivel de $p= 0.008$. Estadísticamente, la disminución de la corriente ante el nivel de ruido más alto posee una diferencia significativa de $p= 0.006$.

Los resultados nos muestran que existe una amplitud máxima de corriente ante un nivel de ruido óptimo. De igual manera podemos observar que ante niveles más altos de ruido la amplitud de la corriente decae.

La figura 68 nos brinda la misma información que la figura anterior. La representación de los datos ahora está en términos de estímulo control, ruido óptimo y ruido alto. Las barras muestran la media de la magnitud de la corriente de la neurona siete ante los tres niveles de ruido diferente. La prueba estadística de dos muestras relacionadas entre la magnitud de la corriente con ruido óptimo y el resultado que se obtuvo ante el estímulo control, da una diferencia significativa de $p=0.008$. La prueba estadística entre la magnitud de la corriente ante ruido óptimo con el resultado que se obtuvo ante el nivel de ruido más alto es de $p=0.006$.

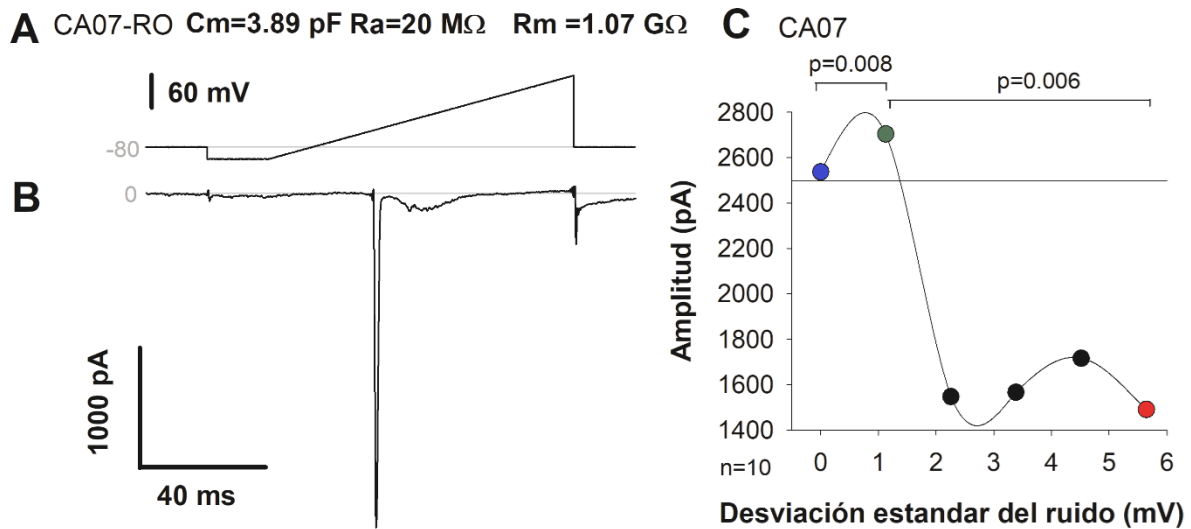


Figura 67.- Figura representativa de la respuesta de la neurona siete ante cinco diferentes estímulos ruidosos. **A)** Representación de la rampa de estimulación al nivel de ruido óptimo. **B)** Representación de la corriente de sodio ante el primer nivel de ruido aplicado. **C)** Representación de la amplitud promedio de la corriente de sodio ante los cinco niveles de ruido eléctrico.

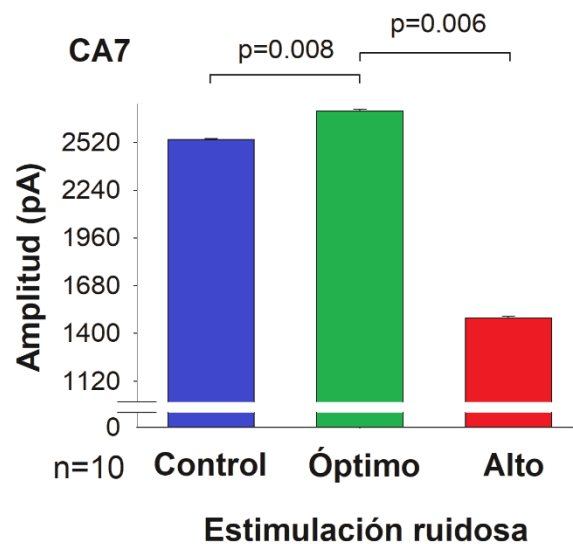


Figura 68.- Gráfica de barras de las magnitudes de las corrientes de sodio de la célula siete auditiva ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido más alto.

La comparación de las amplitudes de la corriente entre el nivel de ruido óptimo contra la estimulación control, nos brinda una diferencia significativa entre ambos niveles de estimulación. De igual forma podemos observar que existe una diferencia significativa entre el nivel de ruido más alto y el nivel de ruido óptimo. Este comportamiento que tiene la corriente de crecer a un ruido intermedio y decrecer ante un ruido más alto, es característico del fenómeno de la resonancia estocástica.

6.2.3.2 Neuronas de la corteza somatosensorial primaria

6.2.3.2.1 Célula 4 (C-S04)

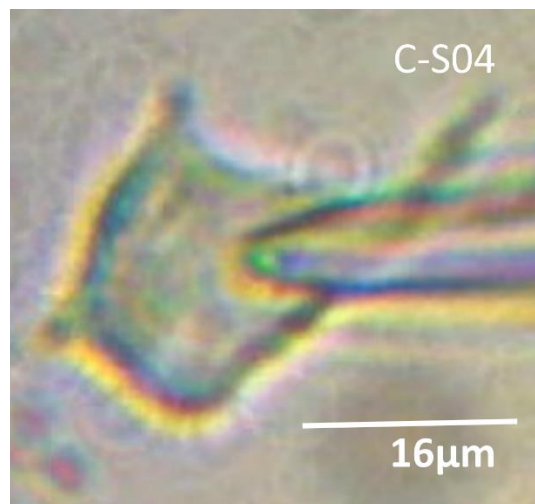


Figura 69.- Fotografía de la neurona somatosensorial número tres.

La figura 69 es una fotografía de la neurona somatosensorial número tres, la cual se realizó antes del registro de la corriente de sodio. Mientras que la figura 70 muestra un esquema de la respuesta de la célula somatosensorial número tres ante los cinco diferentes niveles de ruido. Al inicio de la figura 70 se indica las características de la célula y las propiedades del sello de la membrana durante la técnica de registro electrofisiológico de fijación de voltaje en configuración de célula completa de neuronas agudamente dissociada. La primera característica que se plasma es la capacitancia la cual obtuvo un valor de 8.35 pF, la segunda la característica es la resistencia de acceso, la cual fue

de 55 M Ω y la última característica fue la resistencia de membrana, la cual obtuvo un valor de 4.38 G Ω .

La figura 70-A representa el estímulo de la rampa que se aplicó a la neurona somatosensorial número tres. La cual empieza en -80 mV, existe una caída a -100 mV y después comienza la rampa de estimulación hasta el valor de +40 mV durante 100 ms, para terminar en una caída de regreso a -80mV. La representación del estímulo está alineada con la respuesta de la corriente de sodio en el periodo de tiempo en cual se aplicó dicho estímulo.

La figura 70-B representa la corriente de sodio que se obtuvo al colocar \pm 3.3851 mV del estímulo control. En este caso, el nivel de ruido \pm 3.3851 mV es el tercer nivel de ruido que categorizamos.

La figura 70-C muestra el comportamiento de la corriente de sodio ante los cinco niveles de ruido. El nivel de ruido en donde obtuvimos una amplitud máxima de corriente fue en el tercer nivel de ruido. Al incrementar los niveles de ruido hasta llegar al nivel máximo de ruido la corriente tiende a disminuir. Conforme a la estadística de relación de dos muestras observamos una diferencia significativa de $p= 0.006$ entre la amplitud registrada en el nivel de ruido óptimo y el estímulo control. Estadísticamente, la disminución de la corriente ante el nivel de ruido más alto es significativamente diferente con una p de 0.01.

La representación de los datos en términos de 3 niveles de ruido, nos brinda una idea general de lo que sucede con el comportamiento de la corriente (Figura 71). La figura 71 nos brinda dicha información. Las barras muestran la media de la magnitud de la corriente de la neurona tres ante los tres niveles de ruido diferente. La prueba estadística de dos muestras relacionadas entre la magnitud de la corriente con ruido óptimo y el resultado que se obtuvo ante el estímulo control, da una diferencia significativa de $p=0.006$. La prueba estadística entre la magnitud de la corriente ante ruido óptimo con el resultado que se obtuvo ante el nivel de ruido más alto es de $p=0.01$.

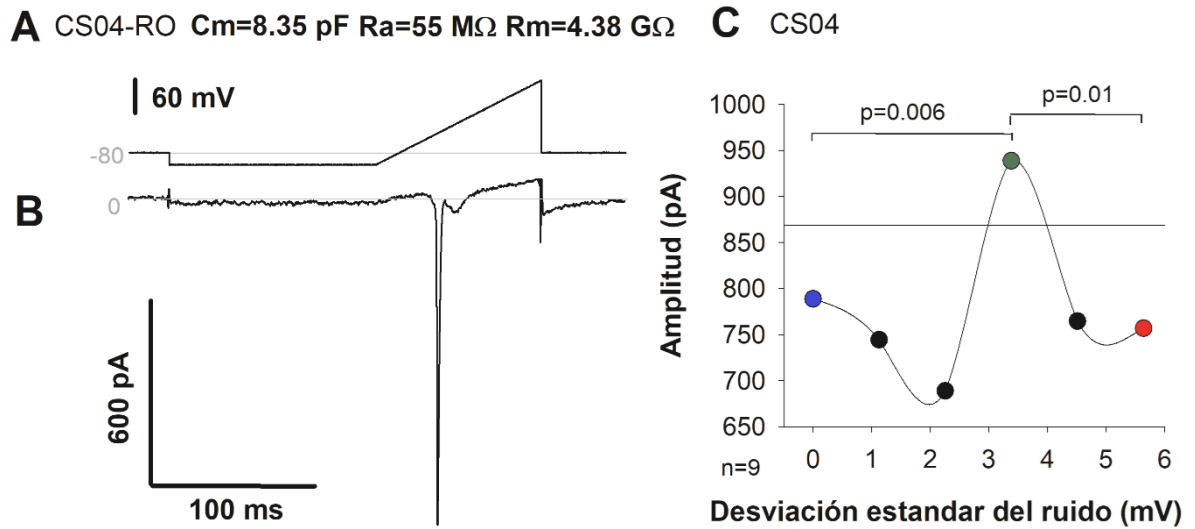


Figura 70- Figura representativa de la respuesta de la neurona somatosensorial número tres ante estímulos ruidosos. **A)** Representación de la rampa de estimulación óptima aplicada sobre la neurona somatosensorial. **B)** La corriente de sodio obtenida ante el estímulo del tercer nivel de ruido aplicado. **C)** Representación de la media de las corrientes de sodio obtenidas antes los cinco niveles de ruido.

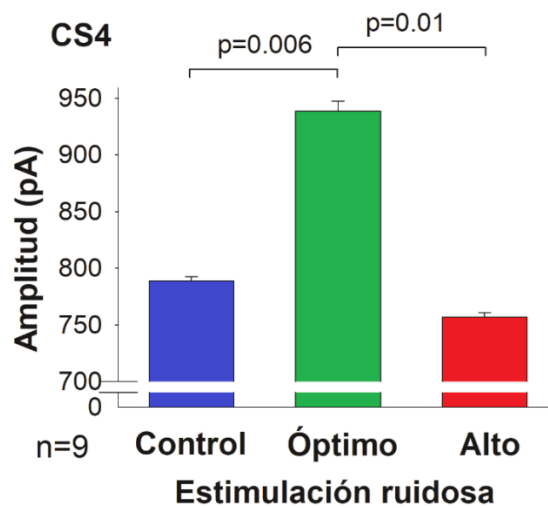


Figura 71.- Gráfica de barras de las magnitudes de las corrientes de sodio de la célula tres somatosensorial ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido más alto.

Esta representación (figura 71) de los datos nos permite observar con mayor claridad si el fenómeno de la resonancia existe en el sistema. Es evidente que existe un efecto positivo en la corriente de sodio bajo un nivel de ruido óptimo en comparación con el estímulo control y el nivel de ruido más alto. Este comportamiento que tiene la corriente de crecer a un ruido intermedio y decrecer ante un ruido más alto, es característico del fenómeno de la resonancia estocástica.

6.2.3.2.2 Célula 5 (C-S05)

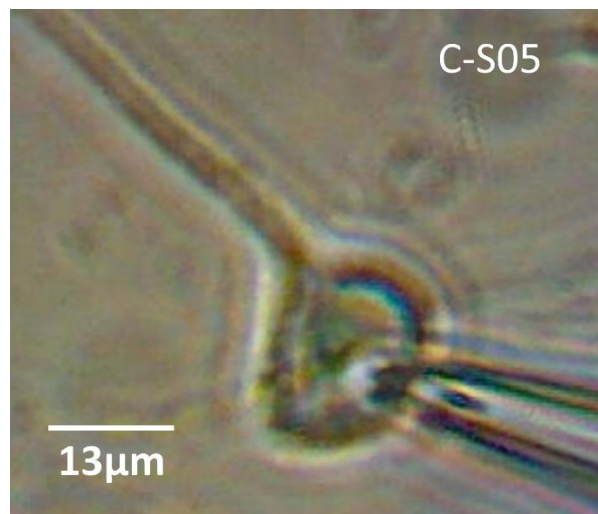


Figura 72.- Fotografía de la neurona somatosensorial número cinco.

La figura 72 es una fotografía de la neurona número cinco del área somatosensorial, mientras que la figura 73 muestra un esquema de la respuesta de la célula somatosensorial número cinco ante los cinco diferentes niveles de ruido. Al inicio de la figura 73 se indica las características de la célula y las propiedades del sello de la membrana durante la técnica de registro electrofisiológico de fijación de voltaje en configuración de célula completa de neurona agudamente disociada. La primera característica que se plasma es la capacitancia la cual obtuvo un valor de 5 pF, la segunda la característica es la

resistencia de acceso, la cual fue de 20 M Ω y la última característica fue la resistencia de membrana, la cual obtuvo un valor de 1.2 G Ω .

La figura 73-A representa el estímulo de la rampa que se aplicó a la neurona somatosensorial número cinco. Dicha rampa empieza en -80 mV, existe una caída a -100 mV y después comienza la rampa de estimulación hasta el valor de +40 mV durante 100 ms, para terminar en una caída de regreso a -80mV. La representación del estímulo está alineada con la respuesta de la corriente de sodio en el periodo de tiempo en cual se aplicó dicho estímulo.

La figura 73-B representa la corriente de sodio que se obtuvo al colocar ± 4.5134 mV del estímulo control. En este caso, el nivel de ruido ± 4.5134 mV es el cuarto nivel de ruido que categorizamos.

La figura 73-C representa la curva completa, realizada por los cinco niveles de ruido. El valor de la corriente incrementa al llegar al cuarto nivel de ruido. Al llegar al nivel máximo de ruido, la corriente tiende a disminuir. La prueba estadística del cuarto nivel de ruido y el estímulo control, posee una diferencia significativa de $p=0.002$. Al realizar la prueba estadística entre el cuarto nivel de ruido y el ruido de nivel más alto obtenemos una diferencia significativa de $p=0.002$.

Podemos apreciar mejor el efecto del ruido, si observamos los cambios de corriente con respecto al estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido alto. La figura 74 nos brinda la información detallada de las amplitudes de las corrientes en ante dichas tres condiciones. Las barras muestran la media de la magnitud de la corriente de la neurona cinco ante los tres niveles de ruido diferente. La prueba estadística de dos muestras relacionadas entre la magnitud de la corriente con ruido óptimo y el resultado que se obtuvo ante el estímulo control, da una diferencia significativa de $p=0.002$. La prueba estadística entre la magnitud de la corriente ante ruido óptimo con el resultado que se obtuvo ante el nivel de ruido más alto es de $p=0.002$.

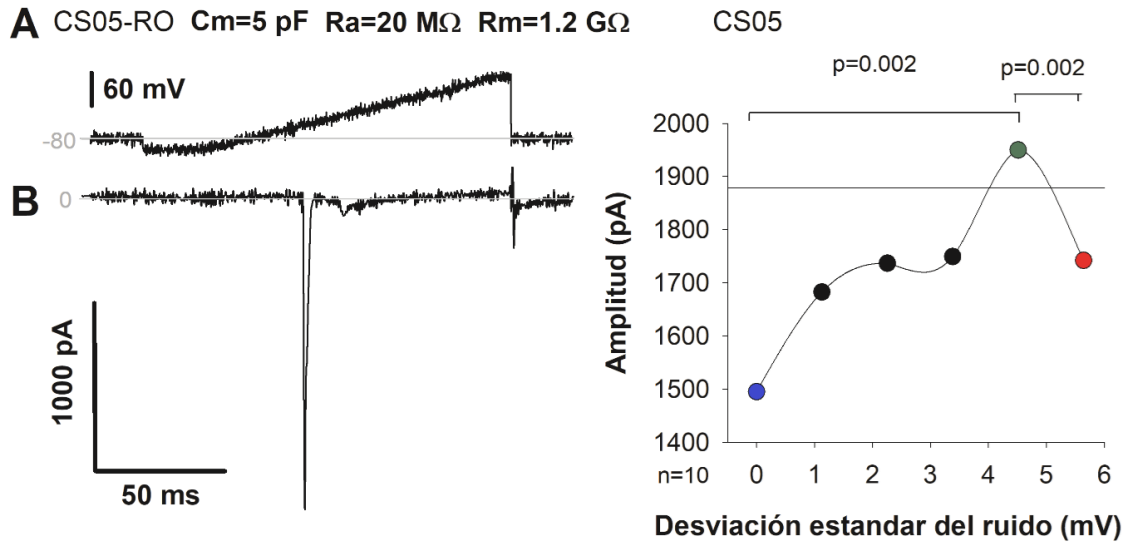


Figura 73.- Figura representativa de la respuesta de la neurona somatosensorial número cinco ante estímulos ruidosos. **A)** Representación de la rampa de estimulación óptima aplicada sobre la neurona somatosensorial. **B)** La corriente de sodio obtenida ante el estímulo del cuarto nivel de ruido aplicado. **C)** Representación de la media de las corrientes de sodio obtenidas antes los cinco niveles de ruido.

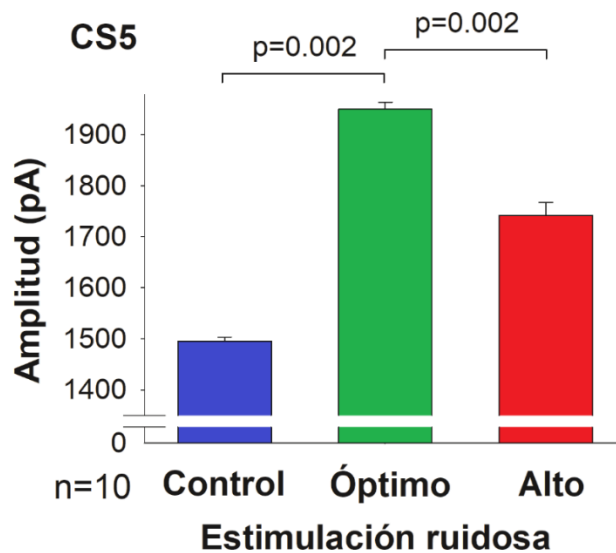


Figura 74.- Gráfica de barras de las magnitudes de las corrientes de sodio de la célula cinco somatosensorial ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido más alto.

Los resultados que se muestran evidencian que un nivel óptimo de ruido posee un efecto positivo en la corriente de sodio de la neurona piramidal. Y al utilizar un nivel de ruido muy alto, la respuesta de la corriente disminuye debido a la saturación del sistema.

6.2.3.2.3 Célula 6 (C-S06)

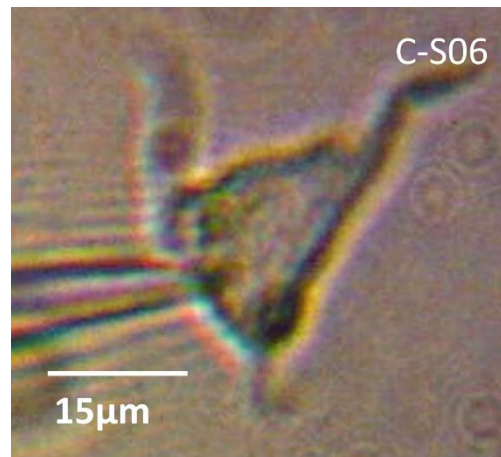


Figura 75.- Fotografía de la neurona somatosensorial número seis.

La figura 75 es una fotografía de la neurona somatosensorial número seis, mientras que la figura 76 muestra un esquema de la respuesta de la célula somatosensorial número seis ante los cinco diferentes niveles de ruido. Al inicio de la figura 76 se indica las características de la célula y las propiedades del sello de la membrana durante la técnica de registro electrofisiológico de fijación de voltaje en configuración de célula completa de neurona agudamente dissociada. La primera característica que se plasma es la capacitancia la cual obtuvo un valor de 7 pF, la segunda la característica es la resistencia de acceso, la cual fue de 40 M Ω y la última característica fue la resistencia de membrana, la cual obtuvo un valor de 1.39 G Ω .

La figura 76-A representa el estímulo de la rampa que se aplicó a la neurona somatosensorial número seis. La cual empieza en -80 mV, existe una caída a -

100 mV y después comienza la rampa de estimulación hasta el valor de +40 mV durante 100 ms, para terminar en una caída de regreso a -80mV. La representación del estímulo está alineada con la respuesta de la corriente de sodio en el periodo de tiempo en cual se aplicó dicho estímulo.

La figura 76-B representa la corriente de sodio que se obtuvo al colocar ± 3.3851 mV del estímulo control. En este caso, el nivel de ruido ± 3.3851 mV es el tercer nivel de ruido que categorizamos.

La figura 76-C muestra el comportamiento de la corriente de sodio ante los cinco diferentes niveles de ruido que se le presentaron a la neurona. El nivel de ruido tres presentó la amplitud de corriente máxima, por tal motivo, el nivel de ruido tres se definió como el nivel de ruido óptimo. Observamos que la corriente tiene una dirección ascendente conforme el nivel de ruido alcanza el tercer nivel de estimulación. Al incrementar a niveles de ruido más alto la corriente tiende a disminuir. Observar que existe una diferencia significativa de $p= 0.004$ entre el ruido óptimo y el estímulo control. Al realizar la prueba estadística existe una diferencia significativa entre el nivel de ruido más alto y el nivel de al ruido óptimo con un valor de p de 0.01

El fenómeno de resonancia estocástica se aprecia con mayor claridad si los representamos ante tres niveles de ruido específico: estímulo control, nivel de ruido de óptimo y nivel de ruido alto (Figura 77). Las barras muestran la media de la magnitud de la corriente de la neurona seis ante los tres niveles de ruido diferente. La prueba estadística de dos muestras relacionadas entre la magnitud de la corriente con ruido óptimo y el resultado que se obtuvo ante el estímulo control, da una diferencia significativa de $p= 0.004$. La prueba estadística entre la magnitud de la corriente ante ruido óptimo con el resultado que se obtuvo ante el nivel de ruido más alto es de $p=0.01$. Los valores de p obtenidos nos confirman que existe un efecto positivo en la corriente de sodio ante un nivel óptimo de ruido.

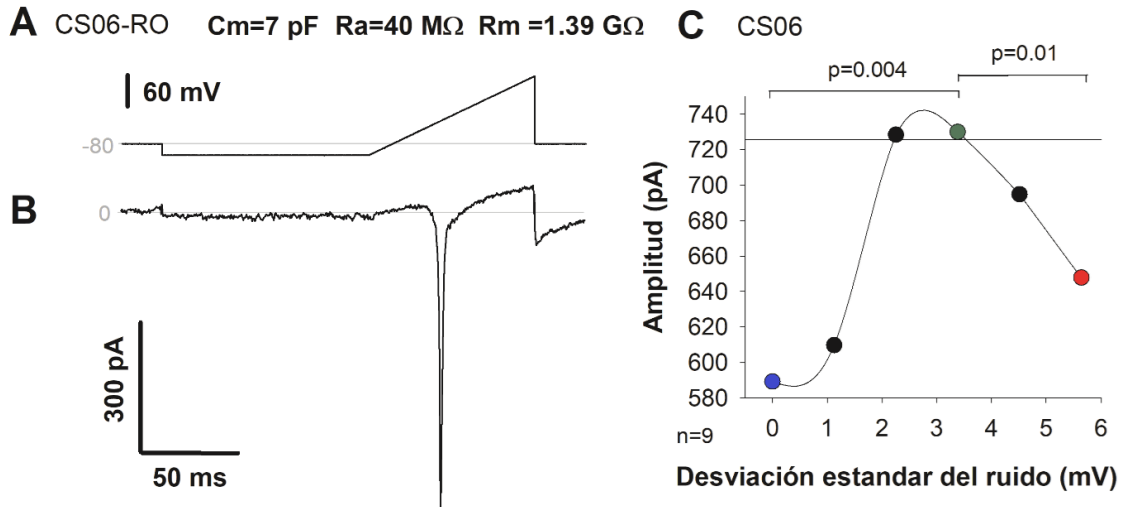


Figura 76.- Figura representativa de la respuesta de la neurona somatosensorial número seis ante estímulos ruidosos. **A)** Representación de la rampa de estimulación óptima aplicada sobre la neurona somatosensorial. **B)** La corriente de sodio obtenida ante el estímulo del tercer nivel de ruido aplicado. **C)** Representación de la media de las corrientes de sodio obtenidas antes los cinco niveles de ruido.

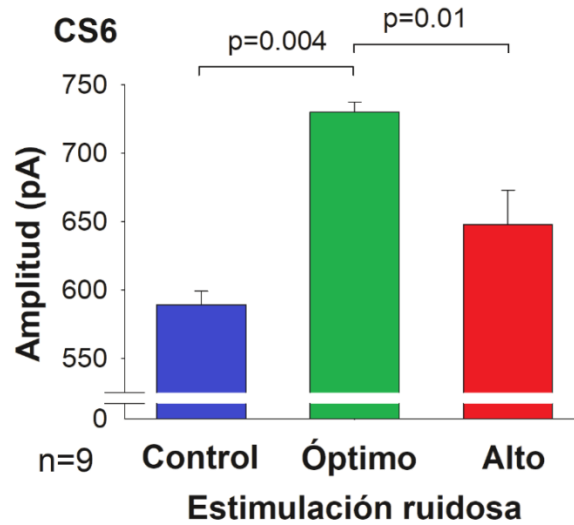


Figura 77.- Gráfica de barras de la amplitud de las corrientes de sodio de la célula seis somatosensorial ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido más alto.

6.2.3.2.4 Célula 7 (C-S07)

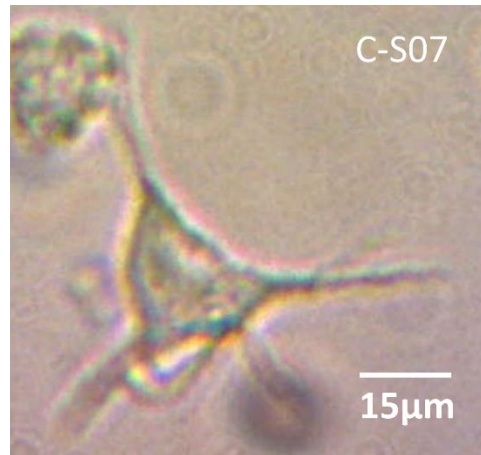


Figura 78.- Fotografía de la neurona somatosensorial número siete.

La figura 78 es una fotografía de la neurona somatosensorial número siete, la cual se tomó antes de realizar el registro electrofisiológico de fijación de voltaje en configuración de célula completa de neurona agudamente disociada. Mientras que la figura 79 muestra un esquema de la respuesta de la célula somatosensorial número siete ante los cinco diferentes niveles de ruido. Al inicio de la figura 79 se indica las características de la célula y las propiedades del sello de la membrana durante la técnica de registro electrofisiológico de fijación de voltaje en configuración de célula completa de neurona agudamente disociada. La primera característica que se plasma es la capacitancia la cual obtuvo un valor de 6.75 pF, la segunda la característica es la resistencia de acceso, la cual fue de 50 MΩ y la última característica fue la resistencia de membrana, la cual obtuvo un valor de 3.91 GΩ.

La figura 79-A representa el estímulo de la rampa que se aplicó a la neurona somatosensorial número siete. La cual empieza en -80 mV, existe una caída a -100 mV y después comienza la rampa de estimulación hasta el valor de +40 mV durante 100 ms, para terminar en una caída de regreso a -80mV. La representación del estímulo está alineada con la respuesta de la corriente de sodio en el periodo de tiempo en cual se aplicó dicho estímulo.

La figura 79-B representa la corriente de sodio que se obtuvo al colocar ± 3.3851 mV del estímulo control. En este caso, el nivel de ruido ± 3.3851 mV es el tercer nivel de ruido que categorizamos.

La figura 79-C muestra el comportamiento de la corriente de sodio ante los cinco diferentes niveles de ruido que se le presentaron a la neurona. El nivel de ruido tres presentó la amplitud de corriente máxima, por tal motivo, el nivel de ruido tres se definió como el nivel de ruido óptimo. Observamos que la corriente tiene una dirección ascendente conforme el nivel de ruido alcanza el tercer nivel de estimulación y al incrementar a niveles de ruido más alto la corriente tiende a disminuir. La prueba estadística del nivel de ruido óptimo y el estímulo control indica una diferencia significativa con un valor de $p=0.004$. Al realizar la prueba estadística entre el nivel de ruido más alto con respecto al ruido óptimo indica una diferencia significativa con una p de 0.004.

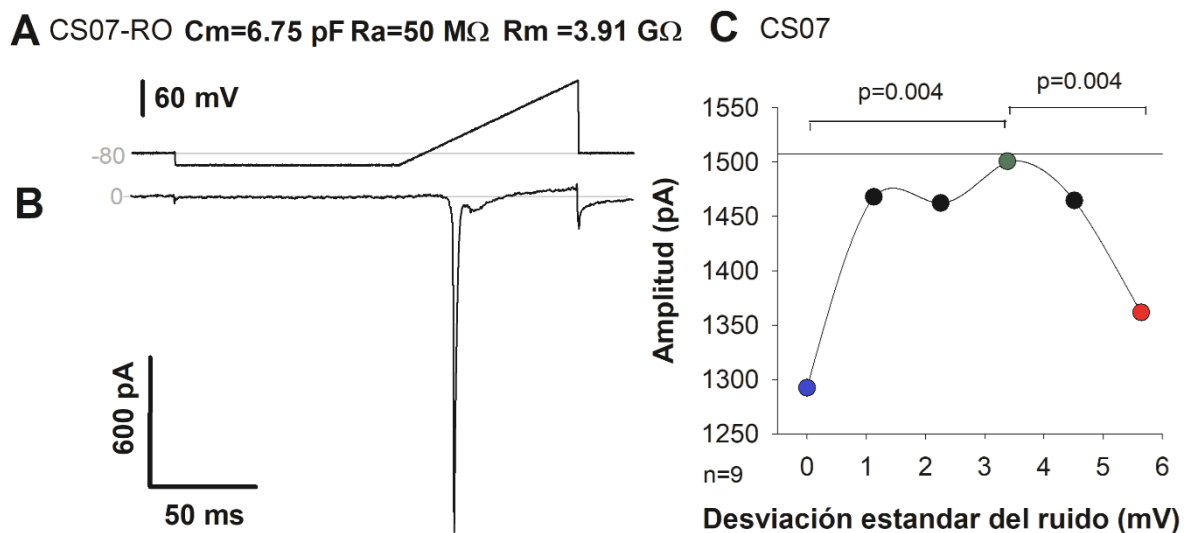


Figura 79.- Figura representativa de la respuesta de la neurona somatosensorial número siete ante estímulos ruidosos. **A)** Representación de la rampa de estimulación óptima aplicada sobre la neurona somatosensorial. **B)** La corriente de sodio obtenida ante el estímulo del tercer nivel de ruido aplicado. **C)** Representación de la media de las corrientes de sodio obtenidas antes los cinco niveles de ruido.

El efecto de un nivel óptimo de ruido es más evidente si se representa la magnitud de la corriente ante tres niveles de ruido específico: estímulo control, nivel de ruido de óptimo y nivel de ruido alto (Figura 80). Las barras muestran la media de la magnitud de la corriente de la neurona siete ante los tres niveles de ruido diferente. La prueba estadística de dos muestras relacionadas entre la magnitud de la corriente con ruido óptimo y el resultado que se obtuvo ante el estímulo control, da una diferencia significativa de $p= 0.004$. La prueba estadística entre la magnitud de la corriente ante ruido óptimo con el resultado que se obtuvo ante el nivel de ruido más alto es de $p=0.004$.

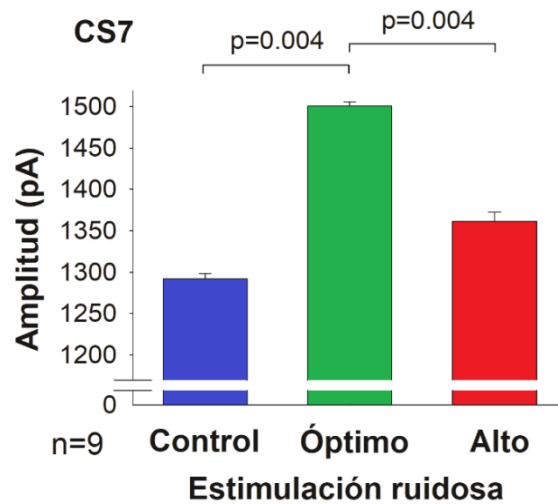


Figura 80.- Gráfica de barras de la amplitud de las corrientes de sodio de la célula siete somatosensorial ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido más alto.

6.2.3.2.5 Célula 8 (C-S08)

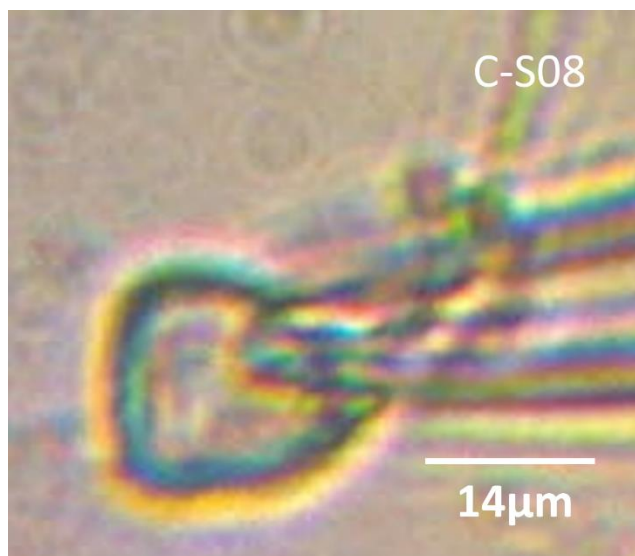


Figura 81.- Fotografía de la neurona somatosensorial número ocho.

La figura 81 es una fotografía de la neurona somatosensorial número ocho mientras que la figura 82 muestra un esquema de la respuesta de la célula somatosensorial número ocho ante los cinco diferentes niveles de ruido. Al inicio de la figura 82 se indica las características de la célula y las propiedades del sello de la membrana durante la técnica de registro electrofisiológico de fijación de voltaje en configuración de célula completa de neurona agudamente dissociada. La primera característica que se plasma es la capacitancia la cual obtuvo un valor de 6 pF, la segunda la característica es la resistencia de acceso, la cual fue de 50 MΩ y la última característica fue la resistencia de membrana, la cual obtuvo un valor de 1.73 GΩ.

La figura 82-A representa el estímulo de la rampa que se aplicó a la neurona somatosensorial número ocho. La cual empieza en -80 mV, existe una caída a -100 mV y después comienza la rampa de estimulación hasta el valor de +40 mV durante 100 ms, para terminar en una caída de regreso a -80mV. La representación del estímulo está alineada con la respuesta de la corriente de sodio en el periodo de tiempo en cual se aplicó dicho estímulo.

La figura 82-B representa la corriente de sodio que se obtuvo al colocar ± 3.3851 mV del estímulo control. En este caso, el nivel de ruido ± 3.3851 mV es el tercer nivel de ruido que categorizamos.

La figura 82-C nos muestra el comportamiento de las magnitudes de la corriente de sodio ante los diferentes niveles de ruido. El valor de la corriente de sodio llega a su máxima amplitud ante el tercer nivel de ruido. Conforme el nivel de ruido aumenta, la magnitud de la corriente decae hasta un nivel de corriente mínima. La prueba estadística del tercer nivel de ruido y el estímulo control, nos brinda una diferencia significativa de $p= 0.007$. Al evaluar la prueba estadística entre el tercer nivel de ruido y el nivel de ruido más alto obtuvimos una diferencia significativa con una p de 0.00009.

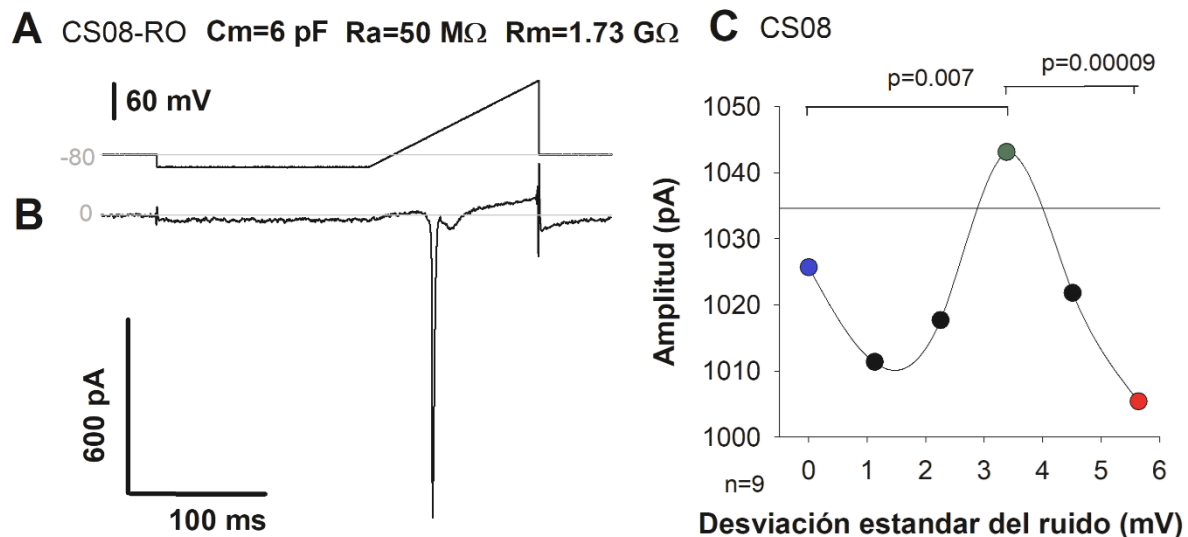


Figura 82.- Figura representativa de la respuesta de la neurona somatosensorial número ocho ante estímulos ruidosos. **A)** Representación de la rampa de estimulación óptima aplicada sobre la neurona somatosensorial. **B)** La corriente de sodio obtenida ante el estímulo del tercer nivel de ruido aplicado. **C)** Representación de la media de las corrientes de sodio obtenidas antes los cinco niveles de ruido.

La figura 83 nos brinda la información detallada de las amplitudes de las corrientes en términos de tres condiciones: estímulo control, ruido óptimo y ruido alto. El nivel

de ruido cero se presenta ante el estímulo control; el ruido óptimo consistió en el tercer nivel del estímulo ruidoso y el ruido alto, el cual fue el quinto nivel de ruido que aplicamos a la neurona. La figura 88 muestra en gráfica de barras con la representación de los datos. Las barras muestran la media de la magnitud de la corriente de la neurona ocho ante los tres niveles de ruido diferente. Existe un decaimiento de la señal al ser estimulada por el nivel de ruido más alto. La prueba estadística de dos muestras relacionadas entre la magnitud de la corriente con ruido óptimo y el resultado que se obtuvo ante el estímulo control, da una diferencia significativa de $p=0.007$. La prueba estadística entre la magnitud de la corriente ante ruido óptimo con el resultado que se obtuvo ante el nivel de ruido más alto es de $p=0.00009$.

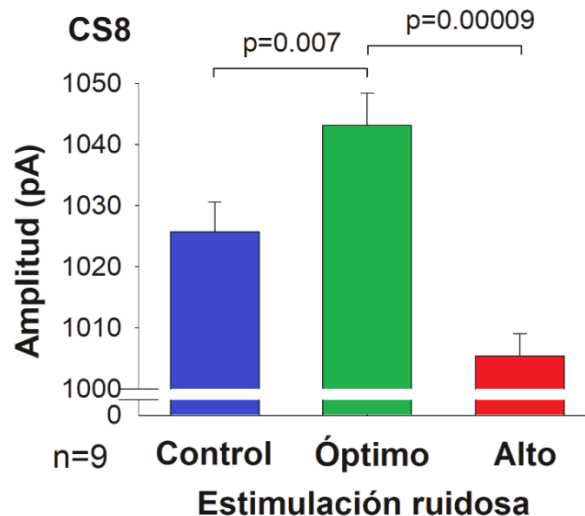


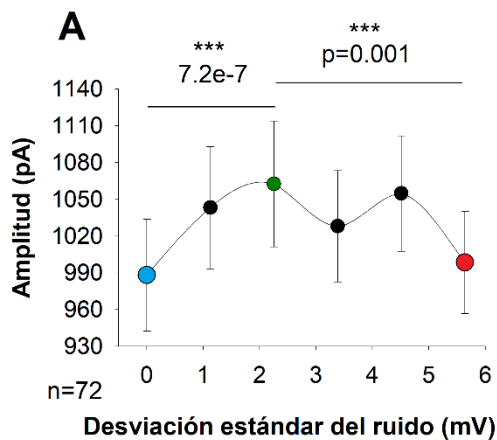
Figura 83.- Gráfica de barras de las magnitudes de las corrientes de sodio de la célula ocho somatosensorial ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido más alto.

Observamos que existe una diferencia significativa entre el nivel de ruido óptimo contra el estímulo control y el nivel de ruido más alto.

6.2.4 Resultados globales de la experimentación in vitro

La figura 84 muestra el gran promedio de las magnitudes de la corriente de sodio, las cuales se obtuvieron de las neuronas de la corteza somatosensorial y de la corteza auditiva.

Amplitud de corrientes de Na de neuronas de la CSP ante 5 intensidades de ruido



Amplitud de corrientes de Na de neuronas de la CAP ante 5 intensidades de ruido

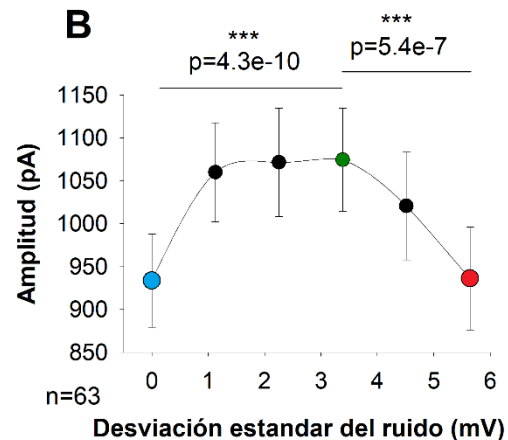


Figura 84.- Gráfica de las magnitudes globales provenientes de las corrientes de sodio

La figura 84-A muestra la gran media de las corrientes de sodio que se obtuvieron en el área somatosensorial, observamos que existe diferencia significativa en el nivel de ruido óptimo, el cual categorizamos globalmente como nivel de ruido dos, contra el nivel de ruido cero con un valor significativo de 7.2×10^{-7} . Y un valor significativo de $p=0.001$, al comparar el nivel de ruido dos contra el nivel de ruido más alto. Por lo que atribuimos una máxima amplitud de la corriente de sodio al efecto del ruido que se aplicó sobre las neuronas.

La figura 84-B nos muestra la curva de resonancia estocástica de las neuronas auditivas. En este caso el nivel de ruido óptimo para el análisis global fue el nivel de ruido tres, el cual posee una diferencia significativa con respecto al nivel de ruido control de $p=4.3 \times 10^{-10}$ y una diferencia significativa de 5.4×10^{-7} al comparar

el nivel de ruido óptimo con respecto al nivel de ruido más alto. Logramos observar que en el grupo de neuronas que registramos hubo un mayor efecto del nivel de ruido tres en las corrientes de sodio con respecto a los otros diferentes niveles de ruido.

Podemos observar en la figura 84-B como el ruido afecta de forma ascendente a las corrientes de las neuronas piramidales hasta llegar a su máxima amplitud en el nivel de ruido tres. Al llegar al nivel de ruido cuatro, la amplitud de la corriente de sodio disminuye hasta llegar a la estimulación del nivel de ruido cinco, en donde la corriente de sodio decae a valores basales que se obtuvieron al estimular en la condición control.

6.2.5 Efecto de la estimulación eléctrica ruidosa sobre latencia y voltaje

En trabajos simultáneos en el laboratorio observamos que una estimulación ruidosa en neuronas disociadas puede tener efectos de correlación entre la amplitud de las respuestas neuronales y la latencia ante las cuales se presentan las corrientes iónicas. Es por ello que nos permitimos dicha variable junto con el voltaje para saber si existe algún tipo de correlación de ellas respecto a la amplitud de la corriente provocada por estímulos ruidosos.

A continuación mostramos dos comportamientos que hemos observado. En el primero existe una correspondencia entre la amplitud de las corrientes y la latencia y voltaje. En el segundo no es apreciable dicha correspondencia.

6.2.5.1 Correspondencia de la latencia y voltaje respecto a la amplitud

La figura 85 muestra cuatro células representativas en donde la latencia y voltaje corresponden, de forma aproximada, con las amplitudes de corriente. La latencia y el voltaje fueron calculados por el inverso de los valores obtenidos en los registros.

En la célula seis del área somatosensorial (C-S06), ante el nivel de ruido tres, obtenemos la amplitud de corriente de mayor magnitud. Observamos que existe un comportamiento de U invertida con respecto a la latencia y al voltaje.

Correspondencia de latencia y voltaje con respecto a la amplitud

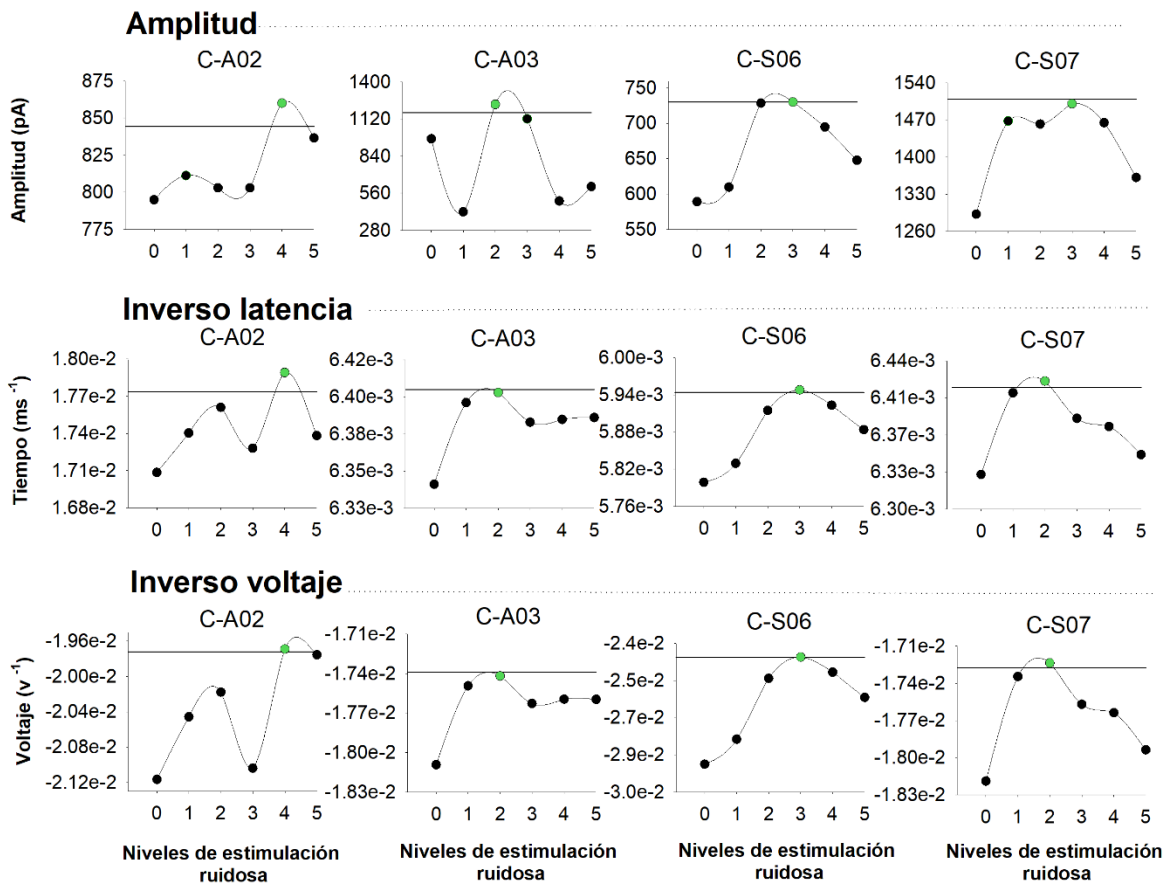


Figura 85.- Figura representativa de cuatro células en donde el valor de mayor magnitud de la latencia, voltaje y amplitud de pico de corriente corresponde al mismo estímulo de ruido eléctrico.

Se observa que la latencia y el voltaje de la célula seis somatosensorial ocurren a valores de menor magnitud al aplicar el ruido de nivel óptimo. Es decir, el pico de corriente de sodio ocurre en menor tiempo en comparación con el estímulo control. Con respecto al voltaje, es necesario una menor magnitud de estimulación para que la corriente de sodio se observe.

En la célula siete somatosensorial (C-S07) la amplitud máxima de corriente ocurre ante el tercer nivel de estimulación ruidosa. En este caso los valores de latencia corresponden al perfil de la amplitud.

Al aplicar el nivel de ruido más alto, podemos observar que el pico de corriente de sodio ocurre más tardíamente en comparación con el valor de latencia al aplicar el nivel de ruido óptimo. Al aplicar el nivel de ruido más alto de estimulación eléctrica, observamos que es necesario aplicar una mayor cantidad de voltaje para que ocurra el pico de corriente de sodio.

Observamos la célula dos (C-A02) y tres (C-A03) del área auditiva. En ambas células podemos observar que la latencia y el voltaje poseen el valor de mejor rendimiento al ser estimuladas con el nivel de ruido óptimo.

Para evidenciar con mayor detalle dicho fenómeno, mostramos en las figuras 86 a la 89 el efecto que observamos de la latencia en que ocurre el pico de corriente de sodio y el voltaje de estimulación necesario para que ocurra dicha corriente. En la sección A de cada una de las figuras, podemos observar tres diferentes estimulaciones: estímulo control (azul), estimulación ante un nivel de ruido óptimo (verde) y la estimulación ante el nivel de ruido más alto (rojo).

En la sección B de cada una de estas figuras, podemos observar la corriente de sodio que registramos ante el estímulo control (azul), nivel de ruido óptimo (verde) y nivel de ruido alto (rojo).

La sección C es una amplificación de los picos de corriente de sodio que se muestran en las secciones B. En todos los casos, el ruido óptimo afecta de forma positiva la aparición del pico de corriente, el cual sucede alrededor de pocos milisegundos antes con respecto a la corriente obtenida ante el estímulo control.

De igual forma, en la sección C de todas las figuras observamos que la magnitud de voltaje que se utilizó fue menor en comparación con el voltaje utilizado ante el estímulo control. Esto nos indica que el ruido no solo afecta la magnitud de la corriente de sodio, sino que además afecta la latencia de aparición del pico de sodio como el voltaje necesario para que esto ocurra.

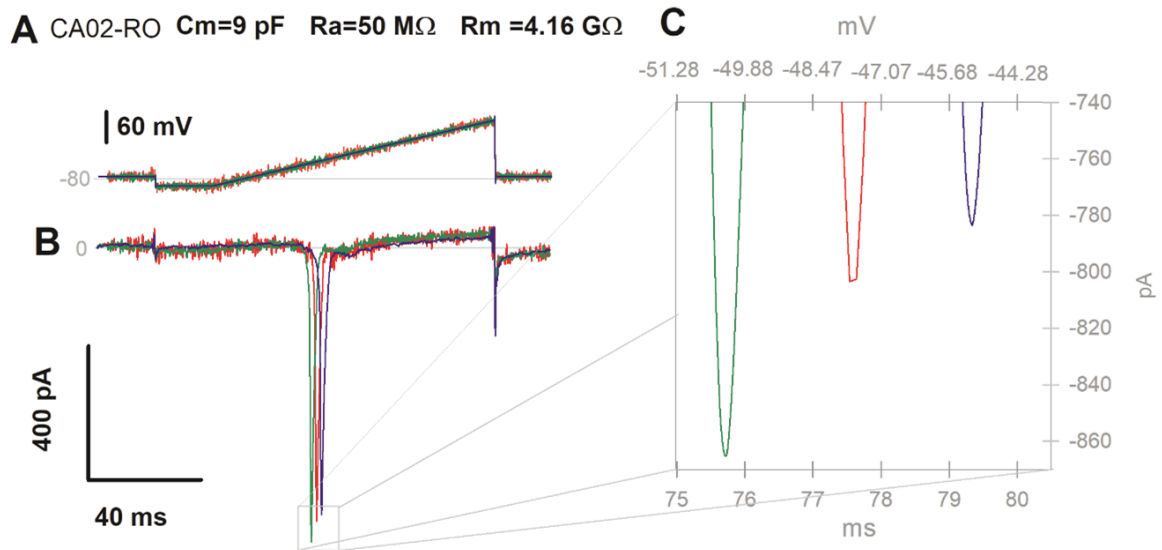


Figura 86.- Representación de la célula dos del área auditiva ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido alto. A) Representación del estímulo aplicado a la célula a tres diferentes niveles de ruido. B) Representación de la corriente de sodio ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido alto. C) Acercamiento de la posición del pico de corriente ante el estímulo control, nivel de ruido óptimo y nivel de ruido alto.

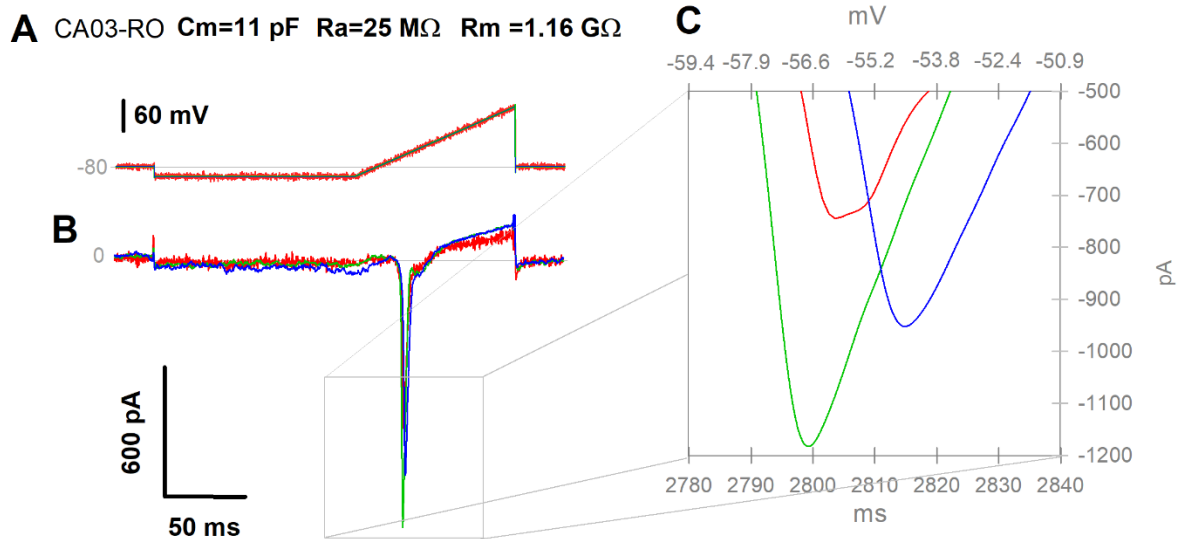


Figura 87.- Representación de la célula tres del área auditiva ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido alto. A) Representación del estímulo aplicado a la célula a tres diferentes niveles de ruido. B) Representación de la corriente de sodio ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido alto. C) Acercamiento de la posición del pico de corriente ante el estímulo control, nivel de ruido óptimo y nivel de ruido alto.

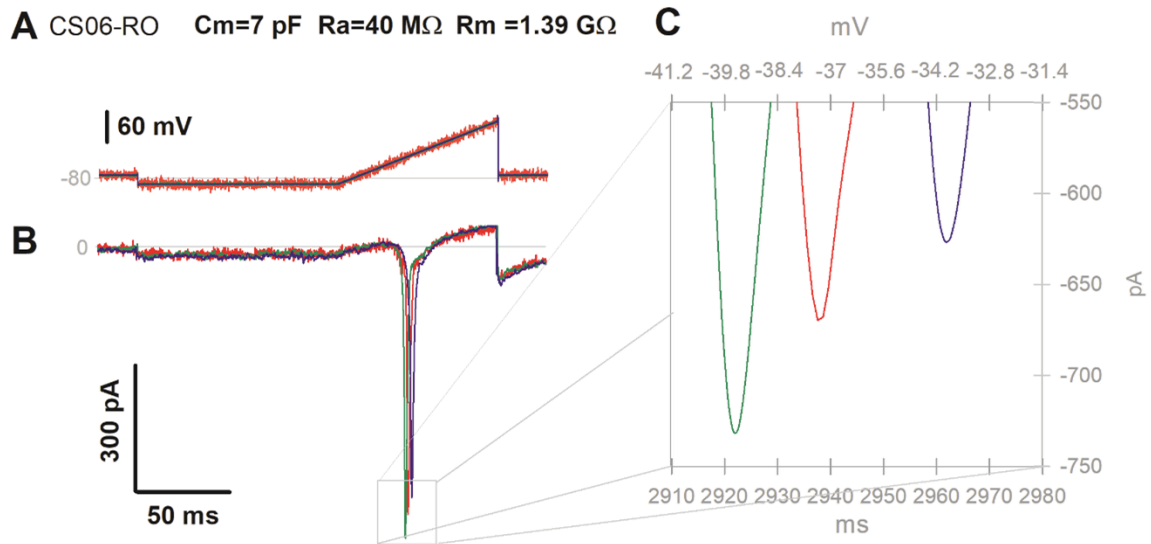


Figura 88.- Representación de la célula seis del área somatosensorial ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido alto. A) Representación del estímulo aplicado a la célula a tres diferentes niveles de ruido. B) Representación de la corriente de sodio ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido alto. C) Acercamiento de la posición del pico de corriente ante el estímulo control, nivel de ruido óptimo y nivel de ruido alto.

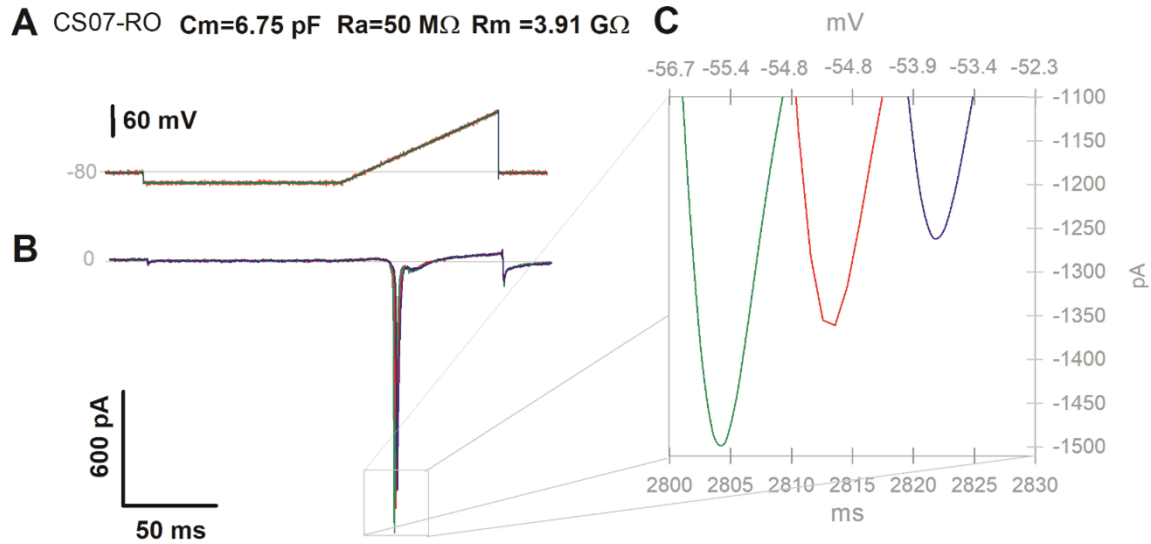


Figura 89.- Representación de la célula siete del área somatosensorial ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido alto. A) Representación del estímulo aplicado a la célula a tres diferentes niveles de ruido. B) Representación de la corriente de sodio ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido alto. C) Acercamiento de la posición del pico de corriente ante el estímulo control, nivel de ruido óptimo y nivel de ruido alto.

6.2.5.2 No correspondencia de la latencia y voltaje respecto a la amplitud

La figura 90 muestra cuatro células representativas en donde la posición de la latencia y voltaje no corresponde con la posición en donde la amplitud de corriente es de mayor magnitud.

No correspondencia de latencia y voltaje con respecto a la amplitud

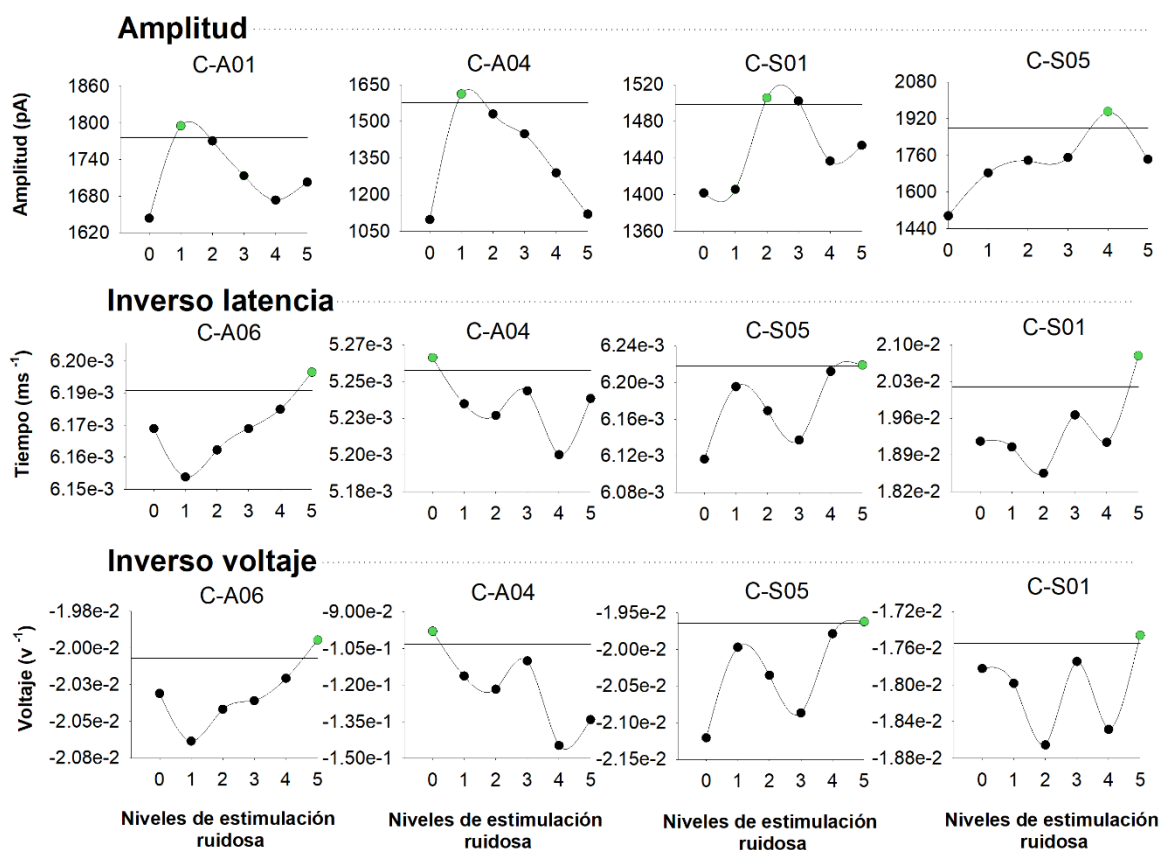


Figura 90.- Figura representativa de cuatro células en donde el valor de mayor magnitud la latencia, voltaje y amplitud de pico de corriente no corresponden al mismo estímulo de ruido eléctrico.

En la célula uno y cinco del área somatosensorial (C-S01, C-S05) y uno del área auditiva (C-A01), la latencia y el voltaje tienen un comportamiento completamente aleatorio con respecto a la amplitud. Se observa que, la latencia más pequeña no corresponde a la amplitud producida por el estímulo de ruido óptimo sino que ocurre al utilizar el nivel de ruido más alto.

Ante la intensidad de ruido más alta, fue necesaria una magnitud pequeña de voltaje respecto a la necesaria en el ruido óptimo- para provocar el pico de corriente de sodio.

En la célula cuatro del área auditiva (C-A04), es apreciable que el comportamiento de la latencia y el voltaje no corresponden al comportamiento que observamos en la amplitud de la corriente. La latencia y el voltaje de la célula cuatro auditiva (C-A04) tiene mejor rendimiento ante el estímulo control. Conforme el nivel de ruido aumenta, los valores de latencia y voltaje ocurren a valores de mayor magnitud.

En las figuras 91 a la 94, representamos de forma gráfica el comportamiento que observamos de la latencia y el voltaje ante el nivel de ruido cero y alto de las 4 células representativas anteriormente mostradas.

En la sección A de cada una de las figuras (91-94), podemos observar tres diferentes estimulaciones: estímulo control (azul), estimulación ante un nivel de ruido óptimo (verde) y la estimulación ante el nivel de ruido más alto (rojo).

En la sección B de cada figura (91-94) podemos observar la corriente de sodio que registramos ante el estímulo control, nivel de ruido óptimo y nivel de ruido alto.

La sección C de cada una de las figuras (91-94), es una amplificación de los picos de corriente de sodio que se muestra en la sección B. En la amplificación se aprecia mejor la diferencia de latencia y de voltaje. Observamos en color verde, el pico de corriente de sodio ante el nivel de ruido óptimo. Es apreciable que la magnitud de la corriente de sodio es mayor ante el nivel de ruido óptimo, pero ni la latencia ocurre antes con respecto al estímulo control ni el estímulo de voltaje es el mínimo para que observe el pico de corriente de sodio. El voltaje de estimulación al cual aparece la corriente, es en su mayoría menor en comparación con el estímulo control.

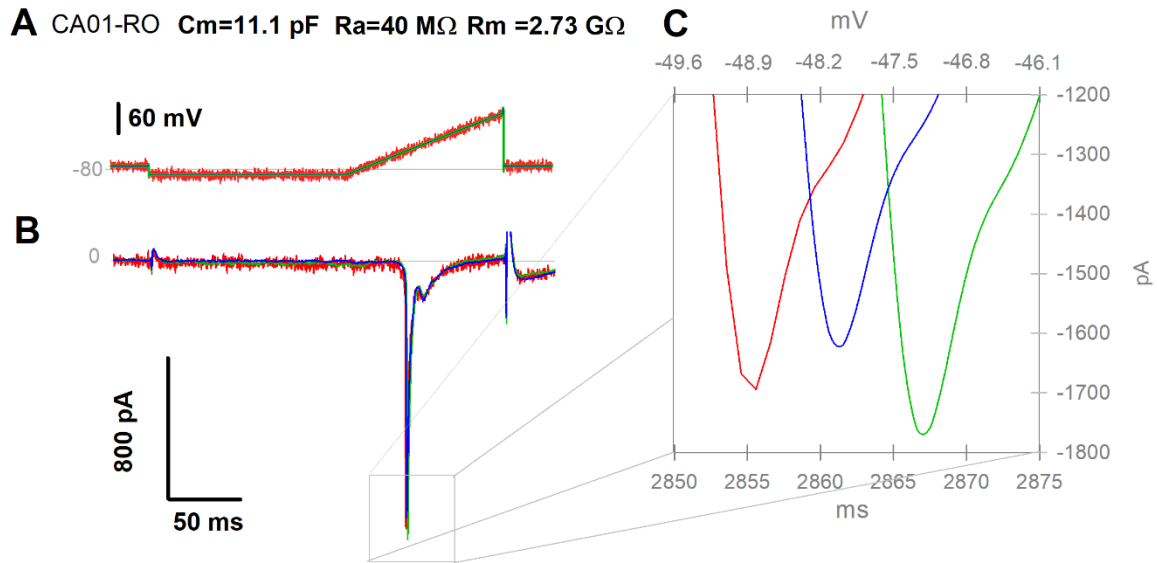


Figura 91.- Representación de la célula uno del área auditiva ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido alto. A) Representación del estímulo aplicado a la célula a tres diferentes niveles de ruido. B) Representación de la corriente de sodio ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido alto. C) Acercamiento de la posición del pico de corriente ante el estímulo control, nivel de ruido óptimo y nivel de ruido alto.

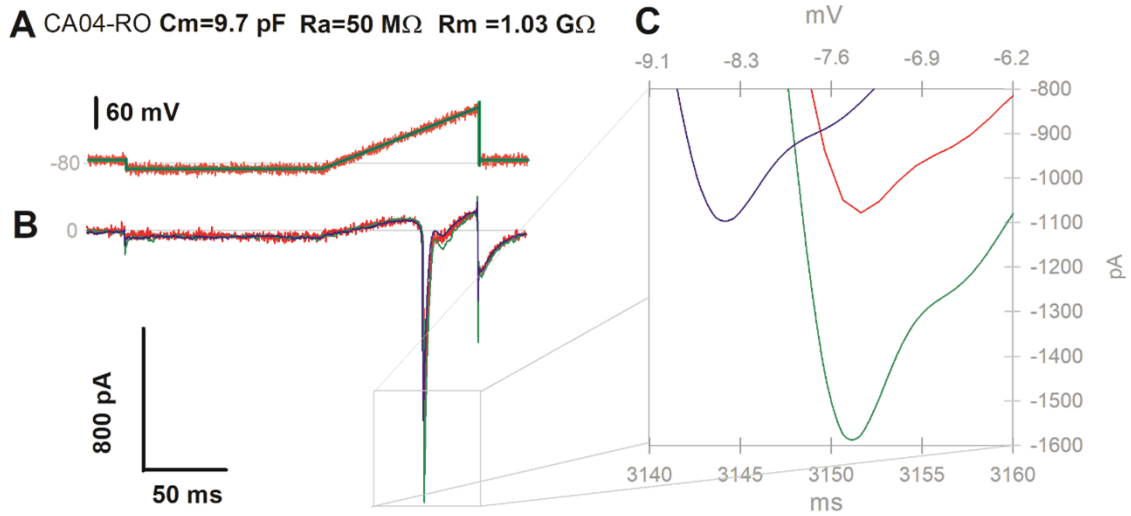


Figura 92.- Representación de la célula cuatro del área auditiva ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido alto. A) Representación del estímulo aplicado a la célula a tres diferentes niveles de ruido. B) Representación de la corriente de sodio ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido alto. C) Acercamiento de la posición del pico de corriente ante el estímulo control, nivel de ruido óptimo y nivel de ruido alto.

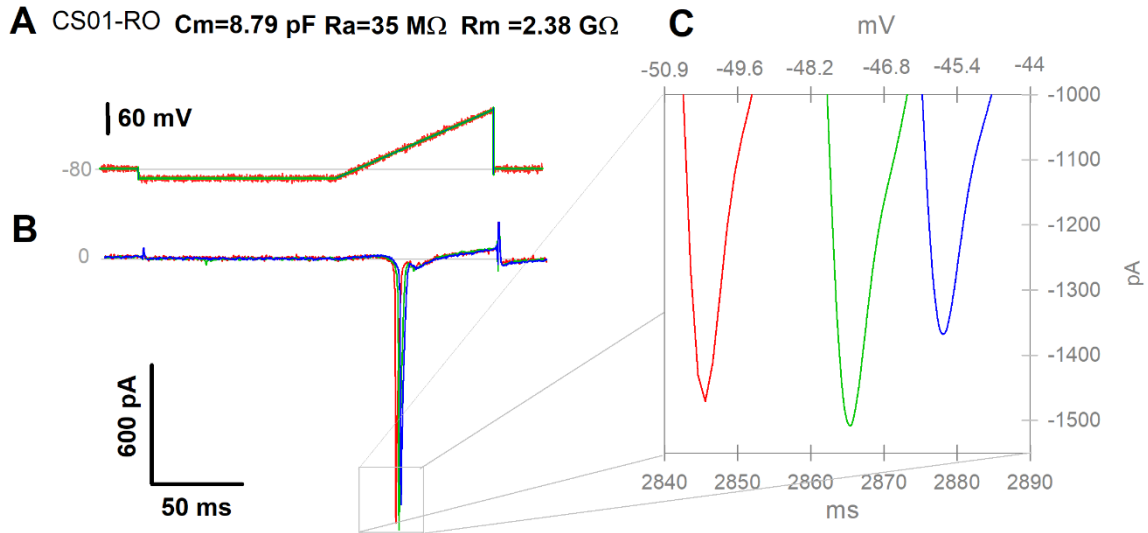


Figura 93.- Representación de la célula uno del área somatosensorial ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido alto. A) Representación del estímulo aplicado a la célula a tres diferentes niveles de ruido. B) Representación de la corriente de sodio ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido alto. C) Acercamiento de la posición del pico de corriente ante el estímulo control, nivel de ruido óptimo y nivel de ruido alto.

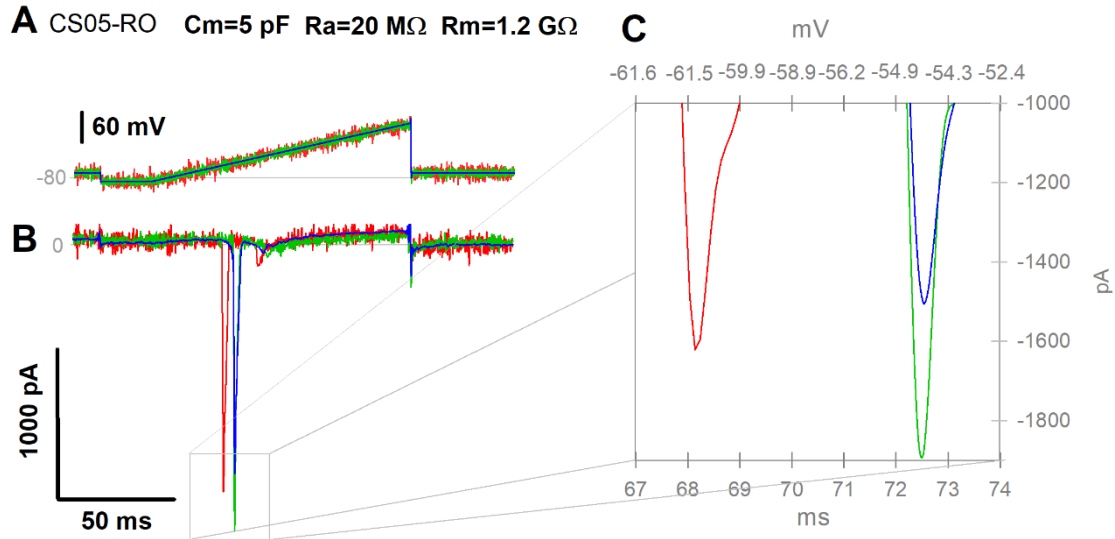


Figura 94.- Representación de la célula cinco del área somatosensorial ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido alto. A) Representación del estímulo aplicado a la célula a tres diferentes niveles de ruido. B) Representación de la corriente de sodio ante el estímulo control, el nivel de ruido óptimo y el nivel de ruido alto. C) Acercamiento de la posición del pico de corriente ante el estímulo control, nivel de ruido óptimo y nivel de ruido alto.

7. Discusión

7.1 Experimentación In vivo

7.1.1 Comparación de los potenciales provocados obtenidos

A continuación, realizamos una comparación de los componentes de los potenciales provocados que obtuvimos en los diferentes registros del área auditiva y somatosensorial y los que reportan la literatura.

7.1.1.1 Componentes del potencial provocado auditivo

A lo largo del tiempo, el área auditiva ha sido estudiada con bastante determinación. En la figura 95 podemos observar un potencial provocado auditivo proveniente de una rata. Thornton & Shape (1998) reportaron que los componentes del potencial provocado auditivo difieren dependiendo de la estructura anatómica que se registre en la vía ascendente auditiva. Thornton y Shape reportan que en la corteza auditiva existen cuatro componentes, dos crestas positivas (P1, P2) y dos crestas negativas (N1, N2). A diferencia de lo que observan en los registros del tallo cerebral donde reportan seis componentes del potencial provocado (I-VI) (Roncagliolo y cols., 2000).

Knight y colaboradores (1985) reportaron que: Cuando una rata se encuentra en una actividad de reposo, el primer componente que se observa es el N17. Prosigue el componente P23, el cual es el componente positivo más prominente del potencial provocado. La siguiente onda negativa es el N38 y N50. Una vez que la onda negativa llega a su máxima amplitud, la onda descenderá para formar la onda P130. En el transcurso de esta onda positiva, ocurre una onda negativa llamada N80.

La figura 96 muestra un potencial provocado representativo de la corteza auditiva proveniente de nuestros registros realizados en rata. Dicho potencial provocado, lo

tomamos como referencia para demostrar que los potenciales provocados de la corteza auditiva obtenidos durante la estimulación auditiva poseen los mismos componentes (N1, P1 y N2) de aquellos potenciales provocados de la corteza auditiva que se reportan en la literatura (Knight y cols., 1985; Davies y cols., 1996; Thornton & Sharpe, 1998).

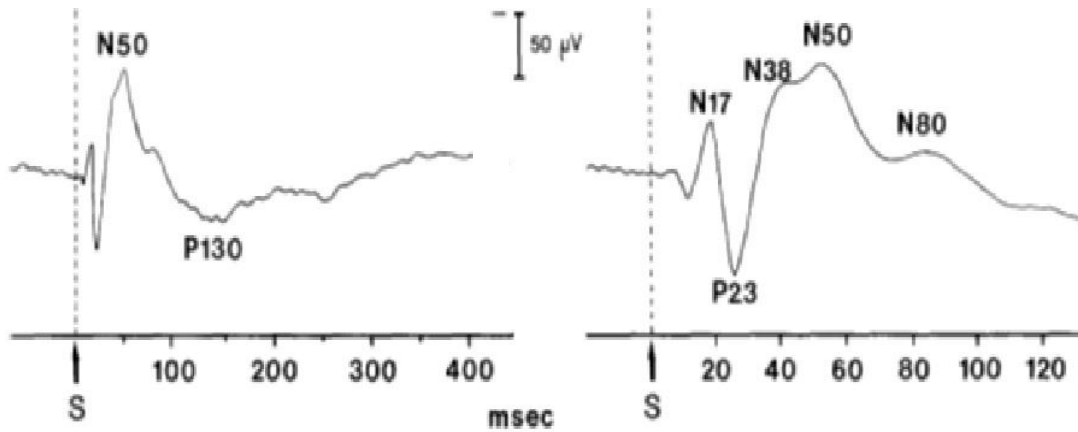


Figura 95.- Componentes del potencial provocado auditivo de la rata (Figura modificada de Knight y cols., 1985).

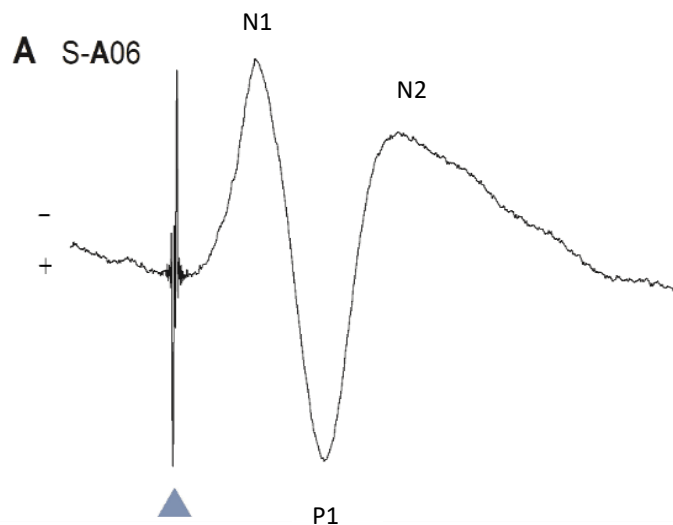


Figura 96.- Representación de un potencial provocado auditivo proveniente de nuestros registros.

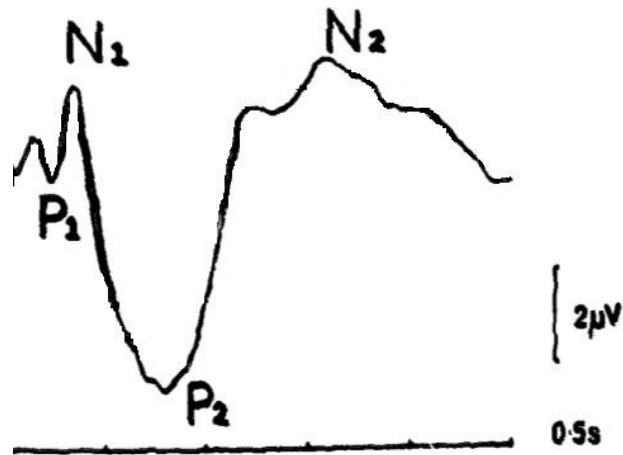


Figura 97.- Potencial provocado auditivo de la corteza auditiva humana (Imagen modificada de Picton y cols., 1973).

Picton y colaboradores (1973) reportaron los componentes que conforman los potenciales provocados auditivos en la corteza humana (Figura 97). Los componentes a latencias grandes se conforman por un pico positivo llamado P1. Continúa una onda negativa llamada N1, seguida de una onda positiva prominente llamada P2. Es posible observar una onda negativa de gran tamaño llamada N2 al término de esta (Figura 97).

7.1.1.2 Componentes del potencial provocado somatosensorial

Las respuestas provocadas somatosensorial están caracterizadas por una primera onda corta positiva (P1) seguida por una onda negativa prominente (N1) y por una segunda onda positiva (P2), tal como se muestra en la figura 98. Las ondas prominentes acompañan el proceso neuronal en el campo de los barriles.

La onda N1 se convierte en un trazo máximo alrededor de los 10 milisegundos después de la estimulación y P2 empieza a crecer alrededor de los 20 milisegundos.

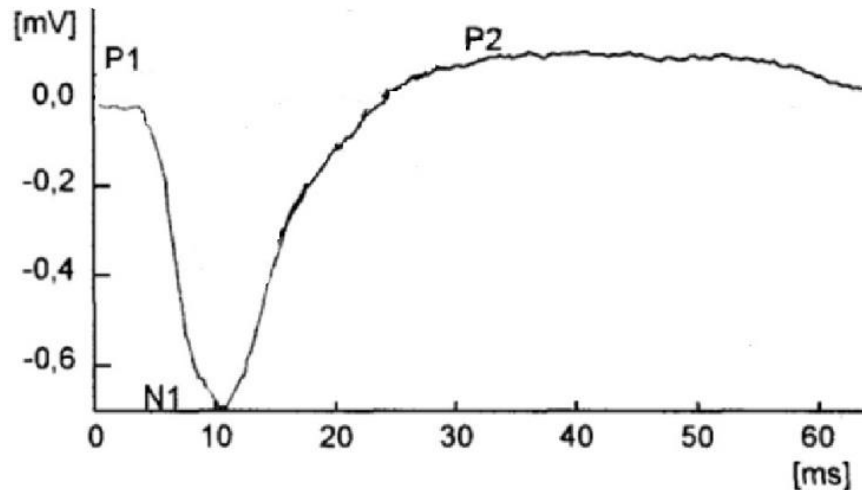


Figura 98. Típico potencial provocado de una respuesta somatosensorial de rata por estimulación de una sola vibrisa (Modificada de Kublik y cols. 2001).

La figura 99 muestra un potencial provocado representativo de la corteza somatosensorial proveniente de nuestros registros en rata. Dicho potencial provocado, lo tomamos como referencia para demostrar que los potenciales provocados del área somatosensorial obtenidos durante la estimulación protráctil de las vibrisas poseen los mismos componentes (P1, N1, P2) de aquellos potenciales provocados de la corteza somatosensorial que se reportan en la literatura (Di & Barth, 1990; Freeman & Sohmer, 1996; Kublik y cols., 2001).

Di & Barth (1990) someten un experimento en ratas al hacer estímulos protráctiles sobre las vibrisas. Ellos observan que existen diferencias en los componentes de los potenciales provocados del área somatosensorial en diferentes regiones de la superficie de la corteza somatosensorial. Di & Barth demuestran que mientras el electrodo de registro se aleja de la zona central de aparición, la magnitud del potencial provocado disminuye o incluso algunos componentes del potencial provocado desaparecen. Esta evidencia nos permite explicar la diversidad de los potenciales provocados obtenidos en los diferentes sujetos. Tal es el caso del

sujeto experimental dos del área somatosensorial, el cual no es posible observar el componente N1.

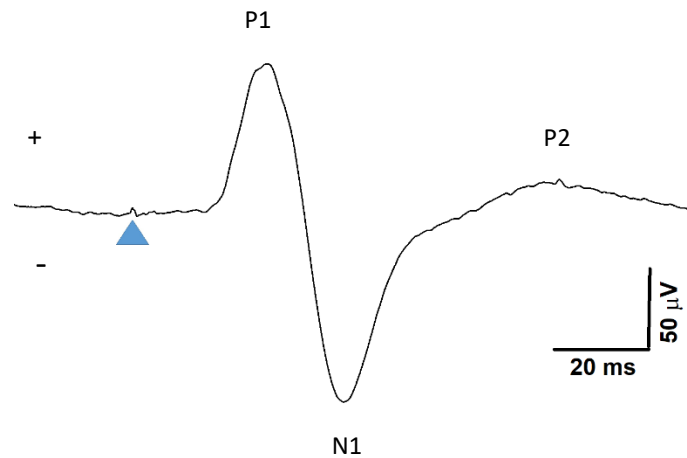


Figura 99.- Representación de un potencial provocado somatosensorial proveniente de nuestros registros.

Cabe mencionar que los potenciales provocados provenientes de nuestros experimentos tienen diferencias en la morfología reportada por la literatura (Kublick y cols., 2001). Sin embargo, Kortelainen y colaboradores (2014) reportan que existe un efecto del anestésico Isoflurano sobre los potenciales provocados del área somatosensorial. Kortelainen y colaboradores observaron que el componente N1 sucede en latencias próximas a los 40 milisegundos (Figura 100). A pesar de que nuestros animales fueron sometidos a una preanestesia de Isoflurano, no consideramos que la preanestesia tenga un efecto sobre nuestros resultados mostrados sobre la resonancia estocástica.

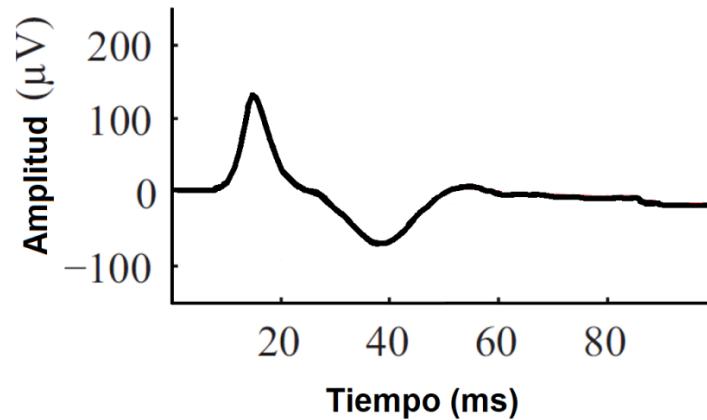


Figura 100.- Potencial provocado del área somatosensorial bajo la influencia del isoflurano (Modificada de Kortelainen y cols., 2014).

Hämäläinen y colaboradores (1989) caracterizaron los componentes de los potenciales provocados somatosensoriales del humano. La figura 101 muestra con una flecha vertical el inicio del estímulo. La primera onda distintiva es una onda positiva que aparece a los 45 milisegundos. Esta onda fue llamada P50, la cual está marcada con una línea gruesa vertical. La siguiente onda positiva tiene una latencia al pico de 100 milisegundos, por lo cual se nombró P100. En la figura 101 se marca la P100 con una línea delgada vertical. Entre P50 y P100, se observa una onda negativa conocida como N70. Más adelante se encuentra una onda negativa N140. Estas últimas ondas están marcadas con una flecha.

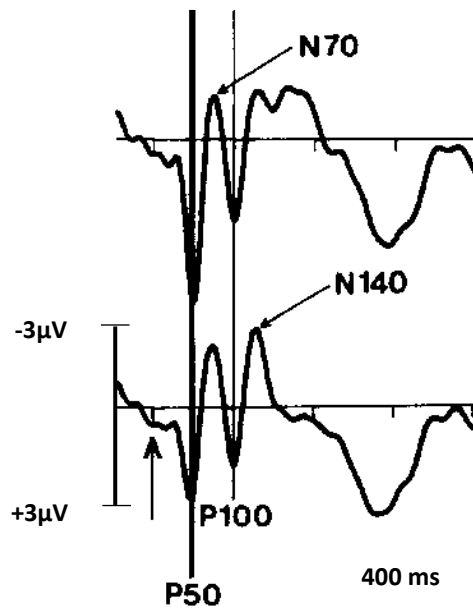


Figura 101.- Potencial provocado del área somatosensorial del humano con sus respectivos componentes que lo caracterizan (Figura obtenida de Hämäläinen y colaboradores, 1989).

Es evidente, que los trazos que obtuvimos en este trabajo comparten los 3 componentes (P1, N1 y P2) de registros *in vivo* reportados en la literatura (Kublik y cols., 2001; Freeman & Sohmer, 1996)

Existe una homología entre los componentes de los trazos electrofisiológicos reportados de humanos y los registros obtenidos de la rata en el área somatosensorial. P1 corresponde al componente P50 en humano, N1 corresponde a N140 en humano y el componente lento apreciable en humano, corresponde al componente P2 en rata.

Podemos observar que los potenciales provocados somatosensoriales de la rata comparten componentes similares a los potenciales provocados del humano (negativos y positivos). Con esta comparación, podemos visualizar que, si el ruido afecta a los componentes de los potenciales provocados auditivo y

somatosensorial de rata, afecta de manera similar a los potenciales provocados humanos.

7.1.2 Efectos del ruido sobre la activación de grupos neuronales

Los resultados de la SNRa de cada modalidad sensorial demuestran que hay un efecto facilitador en la captación de una señal por parte del sistema ante una estimulación de ruido eléctrico óptimo. Lo cual confirma el fenómeno de la resonancia estocástica.

Tal vez el ruido eléctrico permite la activación de grupos neuronales (Rank Jr., 1975; Nowak & Bullier, 1997 y 1998). Dicha activación de diversos grupos neuronales queda en discusión. Si es un efecto sobre los mecanismos de apertura o inactivación de los canales iónicos dependientes de voltaje o simplemente una sincronía de activación a nivel poblacional. Existen trabajos que demuestran el fenómeno de la resonancia estocástica sobre canales iónicos dependientes de voltaje (Bezrukov y Vodyanoy, 1995 y 1997). Al igual demuestran dos modelos en donde el ruido afecta la apertura del canal o la activación de un cúmulo de canales (Schmid y cols., 2001 y 2003).

7.1.3 Variabilidad en las respuestas de los sistemas sensoriales

En las representaciones gráficas de las curvas de relación señal ruido versus ruido que hemos mostrado en este trabajo, es apreciable una variabilidad entre las magnitudes de los valores basales de relación señal ruido. Lo anterior es también evidente en los resultados globales correspondientes para cada modalidad sensorial estudiada. Nos hemos dado a la tarea de explorar las posibles causas de dicha variabilidad.

Antes de comenzar con dicha exploración, es importante tener presente que la variabilidad entre los resultados de relación señal-ruido es proveniente única y exclusivamente de la señal registrada y no de la metodología empleada para realizar una SNR. Lo anterior ya ha sido probado por Coppola y colaboradores

(1997). Estos autores, evaluaron la fluctuación de los valores relación señal ruido de potenciales provocados sensoriales (auditivos y visuales) ante el ruido basal del sistema nervioso. Emplearon tres metodologías para obtener la SNR. Observaron que, aunque las magnitudes de SNR varían entre registros provenientes de diferentes pacientes, e inclusive del mismo sujeto, dichas fluctuaciones son consistentes entre las resultantes de los 3 métodos empleados. Con lo anterior, los autores demuestran que la variabilidad de los valores proviene de la señal registrada en las diferentes cortezas y no de la metodología empleada para obtener la relación señal-ruido.

Entonces, si dicha variabilidad proviene de la respuesta del sistema ¿Qué variables o mecanismos fisiológicos son causantes de dicha fluctuación?

Es posible atribuir la variabilidad a factores internos del sistema nervioso. La variabilidad proviene de componentes fisiológicos y anatómicos, tales como la cantidad de conexiones sinápticas del individuo, los procesos neuromodulatorios, efectos del ruido interno, cambios en la excitabilidad del sistema, e incluso, el tiempo de respuesta y tiempo de estimulación de los relevos sinápticos durante el ascenso de una señal a lo largo la vía sensorial.

Dichas causales, ya se han explorado ampliamente con anterioridad. Stein y colaboradores (2005) concluyen que la variabilidad neuronal se debe a factores externos y a factores internos. Los factores externos los consideran como la intensidad y duración del estímulo, mientras que los factores internos, lo atribuyen al ruido neuronal proveniente de los registros durante un electroencefalograma. De igual forma, Stein y colaboradores (2005), concluyen que la variabilidad está relacionada con el tiempo en que se envía la información entre los relevos sinápticos (véase también König y cols., 1996, Carr, 2004). Petersen y colaboradores (2001) atribuyen que la variabilidad se debe a la duración de las espigas individuales, las cuales pueden contener del 82 al 85 % de la información que transmiten.

MacDonald y colaboradores (2006) concluyen que la variabilidad neuronal también se debe a cambios morfológicos del cerebro. Estos cambios morfológicos son

originados por la edad o debido a procesos neurodegenerativos o lesiones cerebrales. También proponen que la variabilidad está relacionada directamente con la densidad de materia gris y el número de interconexiones neuronales. e inclusive. a la liberación cuántica de neurotransmisores a través de las diferentes sinapsis. Las catecolaminas y acetilcolina tienden a incrementar el ruido neuronal, y con ello, pueden contribuir a la variabilidad de la respuesta neuronal. También las alteraciones en la síntesis de dopamina alteran el estado estable del sistema nervioso, provocando cambios en el comportamiento.

En 1995, Mainen y Sejnowski observaron que un estímulo ruidoso mejora la coherencia estímulo-disparo de las neuronas, es decir, que los patrones de disparo sean más precisos y más estables respecto a la señal de estimulación.

En 1988, Dueñas y Rudomin concluyen que existe variabilidad en las respuestas de las motoneuronas del asta dorsal involucradas en el reflejo monosináptico durante la locomoción ficticia en el gato. Observaron que la excitabilidad de las fibras aferentes la fluctúa. Dicha fluctuación provoca que el umbral disminuya y permite, como consecuencia, que la activación de las fibras suceda en menor tiempo.

De igual forma, Rudomin y Dutton (1967) observaron cambios de excitabilidad en neuronas del ganglio de la raíz dorsal de la médula espinal de gato. Ellos notaron que, después de un lapso considerable de tiempo, la curva de entrada salida tiende a desplazarse a la derecha; es decir, describieron corrimientos de mayor latencia de la respuesta del sistema con respecto a la curva entrada salida tomada inicialmente.

Por lo tanto, las fluctuaciones que tienen nuestros datos provenientes de la relación señal-ruido se deben principalmente a la variabilidad biológica interna de cada sistema evaluado (sujeto experimental). Dicha variabilidad es evidente en las gráficas de gran media de los potenciales provocados sensoriales (Figuras 34, 35 y 36) en cada ejecución del protocolo.

7.1.4 Doble pico

Al observar los resultados globales del área auditiva y somatosensorial (Figura 34,35) podemos observar el comportamiento conjunto de los potenciales provocados registrados durante la aplicación de los cinco diferentes niveles de ruido eléctrico. Se puede observar que en ambos protocolos de experimentación se observa un comportamiento de doble pico.

Para ambas preparaciones (auditiva y somatosensorial) se ha enfatizado que, el efecto de la estimulación ruidosa es diferente debido a la variabilidad neuronal de cada sujeto. Como consecuencia de lo anterior, en cada ejecución experimental (curva de resonancia estocástica), la selección del ruido óptimo varía entre los diferentes niveles de ruido intermedio (1, 2, 3 y 4).

Al obtener la gran media, la variabilidad de los ruidos óptimos permite apreciar los niveles intermedios que fueron más concurrentes.

El doble pico nos demuestra que el nivel intermedio 2 (R2) y el nivel intermedio 4 (R4) son aquellos que ejercen una mayor optimización de la respuesta del sistema. Sin embargo, aunque hay un declive entre estos dos ruidos (R3), dicho valor sigue siendo significativo. Lo cual demuestra que, dentro de los ruidos intermedios existen transiciones para alcanzar la máxima optimización en la respuesta del sistema.

Significancias de contraste entre ruidos intermedios (R2-4) contra la condición control (R0).

R2 Vs R0 P=0.0002

R4 Vs R0 P=0.001

R3 Vs R0 P=0.004

*Prueba de contraste no paramétrica

Sin embargo, aún no tenemos una explicación sobre los mecanismos fisiológicos asociados a estos dos picos. En trabajos futuros se abordará este problema. Por lo pronto y con el ánimo de discutir posibilidades se buscó en la literatura posibles explicaciones basadas en modelos matemáticos.

Kim y colaboradores (2001) mencionan que la aparición de un doble pico sobre las respuestas del sistema se debe a una fase de transición dinámica, la cual está ligada con la escala de tiempo aplicada. Existe otra propuesta de explicar el doble pico, Jia y colaboradores (2001) proponen un modelo en donde el tipo de ruido aplicado puede provocar un comportamiento de doble pico sobre la resonancia estocástica. Ellos atribuyen que los diferentes tipos de ruido poseen una correlación del tiempo diferente. Entre mayor sea la correlación del tiempo es más probable que exista un doble pico en la resonancia estocástica.

La figura 37 nos muestra que no hay una diferencia significativa entre la diferencia de medias. Con esto podemos decir que la estimulación ruidosa que utilizamos genera el mismo efecto sobre las diferentes áreas corticales. Podemos especular que, sin importar el área cortical a estudiar, el efecto del ruido eléctrico sobre una corteza sensorial será similar. Tal es el caso de la investigación realizada en la corteza motora por Penfield & Boldrey (1937); la investigación realizada por Hartmann y colaboradores (1997) donde observan los potenciales provocados auditivos en un gato congénitamente sordo y estimulan el nervio auditivo por medio de estimulación eléctrica; Dobelle y colaboradores (1974) sugieren un posible dispositivo que funciona a través de estimulación eléctrica para ayudar a detectar objetos en pacientes ciegos.

De acuerdo a las pruebas estadísticas, podemos concluir que la estimulación eléctrica ruidosa directamente sobre la corteza somatosensorial facilita la captación de las respuestas de esta modalidad. En el caso del área auditiva, encontramos la misma deducción.

7.2 Experimentación *In vitro*

Es posible considerar a la corteza sensorial como un sistema; el cual capta una señal de entrada, la cual pasa por un procesamiento y emite una respuesta de salida. Dicha entrada, consiste en la llegada de la información a la capa IV de la corteza sensorial, mientras que el procesamiento del sistema consiste en la comunicación de las neuronas de las capas I, II, III y IV, con las neuronas de la capa V y VI. El proceso finaliza con la respuesta de la corteza, por medio de las neuronas piramidales de la capa V y VI.

Es por ello que estudiamos las neuronas piramidales de la región somatosensorial y auditiva, las cuales corresponden a las neuronas de mayor tamaño. Es posible encontrar neuronas piramidales de menor tamaño en la capa III de la corteza cerebral. Por lo cual, en este trabajo evaluamos el comportamiento de corrientes de sodio de neuronas piramidales de menor tamaño que se encargan de la comunicación entre las diferentes capas de la corteza y la comunicación interhemisférica.

Heine y colaboradores (2016) mencionan que existen diferentes canales de sodio dependientes de voltaje los cuales median las corrientes de sodio entrantes. Dichos canales poseen subunidades α , los cuales se catalogan como Nav1.1 hasta Nav1.9, y dichas subunidades α están asociadas a subunidades auxiliares β ($\beta 1$ - $\beta 4$). Heine y colaboradores mencionan que los principales canales que se encuentran en las neuronas centrales son aquellos con las isoformas Nav1.1, Nav1.2, Nav1.3 y Nav1.6, mientras que las isoformas Nav1.7-1.9 se encuentran principalmente en neuronas de la periferia. Debido a que las neuronas que registramos provienen de la corteza somatosensorial y auditiva, las corrientes de sodio pueden estar compuestas por diferentes densidades de subunidades Nav1.1, Nav1.2, Nav1.3 y Nav1.6 (Whitaker y cols. 2000).

Los resultados de todas las neuronas somatosensoriales y auditivas sin importar el tamaño son consistentes.

En todas las neuronas existe un nivel de ruido óptimo que amplifica la magnitud de la corriente en comparación con las respuestas obtenidas ante las estimulaciones basal y alta. Lo anterior puede deberse a los cambios de actividad en la neurona que dicho ruido provoca. Dichos niveles óptimos no son los mismos en cada célula, lo cual puede deberse a las propiedades intrínsecas de cada neurona.

Los promedios globales, tanto de las neuronas provenientes de la corteza auditiva como somatosensorial, presentan magnitudes de error estándar amplios. La variabilidad en los datos puede deberse a las particularidades intrínsecas de cada célula estudiada (tamaño, resistencia de acceso y de membrana, capacitancia entre otras).

Las neuronas piramidales de la tercera capa cumplen un papel funcional distinto al de las neuronas de la capa V y VI. Las neuronas de la capa III realizan conexiones comisurales, mientras que las neuronas de la capa V y VI dirigen sus neuritas hacia estructuras subcorticales.

Observamos que las neuronas del área somatosensorial y área auditiva primaria presentan el fenómeno de la resonancia estocástica. De acuerdo a los resultados especulamos que el ruido eléctrico afecta la activación de las neuronas en las diferentes capas de la corteza cerebral. La activación de neuronas en diferentes capas puede ser la explicación de los efectos del ruido sobre los potenciales provocados observados en los experimentos realizados en ratas *in vivo*.

La activación de las neuronas puede deberse a cambios en el dinamismo de los canales de sodio que discutimos más adelante (Sec. 7.2.4).

En los registros obtenidos de la célula auditiva (CA01, 03, 04, 05, 07) y somatosensorial (CS01, 02, 03, 04, 07, 08) podemos observar un pico de corriente de sodio de menor tamaño en comparación con la corriente de sodio observada al inicio de la rampa de voltaje. La corriente de menor tamaño que describimos es causa de algunos canales de sodio que están siendo activados nuevamente. No alcanza la magnitud máxima debido a que la mayor cantidad de canales de sodio siguen inactivados.

En la sección 6.2.5.1 podemos observar una correspondencia entre la latencia, el voltaje y la amplitud de la corriente de sodio. Dicha correspondencia se debe a que el efecto del nivel óptimo de ruido al amplificar la corriente de sodio, permite una activación temprana de los canales de sodio, tal y como se discute en la sección 7.2.3. Por lo que la aparición del pico máximo de corriente de sodio ocurre milisegundos antes en comparación con la latencia registrada ante el estímulo control. Observamos que el comportamiento de la latencia y el voltaje es prácticamente el mismo. Por lo que concluimos que, si la latencia se afecta por el nivel de ruido óptimo, la estimulación debe verse afectada de igual manera. Es decir, es necesario una menor cantidad de voltaje para que la aparición del pico de corriente máximo de sodio aparezca.

En la sección 6.2.5.2 podemos observar que tanto el estímulo control como el ruidoso alto provocan que la corriente de sodio suceda milisegundos antes con respecto a la latencia obtenida ante el estímulo de ruido óptimo. Los valores de voltaje se afectan de la misma manera que la latencia. La estimulación necesaria para provocar un pico de corriente con menor voltaje sucede tanto ante el estímulo control como ante el estímulo ruidoso alto.

Los datos muestran que hay una predisposición por el nivel de ruido alto para que ocurra la no correspondencia de la latencia y el voltaje con la amplitud.

Consideramos que la variabilidad del sistema, las propiedades intrínsecas de la neurona, la excitabilidad de los canales de sodio, la densidad de canales, los estadios funcionales de cada canal junto con el estímulo ruidoso alteran la correspondencia de la latencia y el voltaje con respecto a la amplitud.

7.2.1 Neuronas de la corteza auditiva primaria

A continuación, presentamos la interpretación de los resultados más relevantes obtenidos por neurona de la corteza auditiva. A pesar de que damos una generalización del efecto del ruido sobre el comportamiento del corriente sodio. La presentación de cada caso es necesaria pues contextualiza de forma particular los efectos del ruido eléctrico sobre las respuestas neuronales.

Cada neurona de la corteza auditiva primaria presenta el fenómeno de la resonancia estocástica, sin importa la capacitancia que presentan:

- **C-A01:** Los resultados de la primera neurona del área auditiva que se observan en la figura 40 indican que hay evidencia para aseverar que el ruido eléctrico afecta el comportamiento de las corrientes de sodio. Lo cual es evidente al comparar el comportamiento de la corriente ante los diferentes niveles de ruido. Pues se observa que, mientras el nivel de ruido alcanza el nivel óptimo, la magnitud de la corriente de sodio tiende a incrementar. Y cuando el nivel de ruido llega al máximo, la magnitud de la corriente de sodio. El doble pico que se observa en la figura 40-B se debe a la corriente de sodio que sucede por una rápida reactivación de los canales de sodio dependientes de voltaje.

- **C-A02:** Los resultados de la segunda neurona del área auditiva se observan en la figura 43. El efecto del nivel de ruido óptimo se aprecia claramente ante el nivel de ruido cuatro. En la figura 44 observamos que existe una diferencia significativa entre el nivel de ruido óptimo y el estímulo control. Es por ello que concluimos que el incremento de la corriente se debe al estímulo ruidoso que aplicamos. Aunque no existe una diferencia significativa entre el nivel de ruido alto y el nivel de ruido óptimo. Podemos concluir que existe un nivel de ruido que aumenta la magnitud de la corriente de sodio en comparación con el estímulo control. Para poder observar un decaimiento significativo se debió utilizar un nivel de ruido más alto, esto a causa de la variabilidad entre cada sistema. Ya que los sistemas ante niveles de ruido muy altos se saturan y provocan que la respuesta decaiga considerablemente.

- **C-A03:** Los resultados de la neurona tres de la corteza auditiva primaria se observan en la figura 46. En este caso la magnitud de respuesta de la condición control es más cercana a la respuesta ante el ruido óptimo, esto puede deberse al cambio de la excitabilidad del sistema. Sin embargo, los

resultados estadísticos indican que hay una diferencia significativa. Lo anterior nos permite aseverar que, a nivel neuronal, a pesar de los cambios de excitabilidad, el fenómeno de resonancia estocástica es capaz de emerger. La figura 47 nos muestra con mayor claridad dicho fenómeno en el sistema.

- **C-A04:** Los resultados de la neurona cuatro de la corteza auditiva primaria se representan en la figura 49. En esta neurona, existe una diferencia significativa entre el primer nivel de ruido y el estímulo control, por lo cual determinamos que existe un efecto positivo ante el primer nivel de ruido. El comportamiento que observamos de la corriente es característico del fenómeno de la resonancia estocástica, en donde a un nivel óptimo de ruido, la señal es amplificada en comparación con un estímulo control. Al adicionar un nivel de ruido alto, la respuesta del sistema disminuye debido a que el sistema se encuentra en un estado de saturación. En este caso, los resultados nos permiten apreciar que hay una saturación paulatina del sistema conforme las intensidades de estimulación ruidosa aumentan. Dicho efecto saturante causa un perfil gráfico en declive.

- **C-A05:** Los resultados de la quinta neurona de la corteza auditiva primaria se observan en la figura 61. En esta neurona, el primer nivel de estimulación ruidoso incrementa la corriente de sodio hasta su máxima amplitud.

- **C-A06:** Los resultados de la sexta neurona de la corteza auditiva primaria se observan en la figura 64. Los resultados que se obtuvieron junto con la estadística nos muestra que la corriente de sodio presenta una amplificación de la magnitud ante el cuarto nivel de ruido (ruido óptimo). Debido a la variabilidad de cada neurona, el comportamiento de la corriente de sodio ante diferentes niveles de ruido eléctrico es distinto. En este caso vemos una lenta disminución de la corriente de sodio. Podemos atribuirle

este comportamiento al efecto del ruido eléctrico sobre la compuerta de inactivación de los canales de sodio dependientes de voltaje.

- **C-A07:** Los resultados de la séptima neurona de la corteza auditiva primaria se observan en la figura 67. En este caso, el primer nivel de estimulación ruidosa genera un aumento en la magnitud de respuesta neuronal. A pesar de que la neurona es de menor tamaño debido a relación directa que existe con la capacitancia, logramos observar el comportamiento del fenómeno de la resonancia estocástica. En la figura 76-B encontramos una corriente con un comportamiento parecido a la corriente de calcio después de la aparición del pico de sodio. Este comportamiento lo asociamos de igual manera a los canales de sodio que son de rápida reactivación.

7.2.2 Neuronas de la corteza somatosensorial primaria

- **C-S01:** Los resultados de la primera neurona del área somatosensorial, se observan en la figura 52. Los resultados nos indican que hay evidencia para aseverar que el fenómeno de la resonancia estocástica existe en las corrientes de sodio. El segundo nivel de ruido aumenta la magnitud de la corriente llegando a su máxima amplitud. Al estimular a la neurona con el ruido más alto la corriente de sodio decae.
- **C-S02:** Los resultados de la segunda neurona somatosensorial se observan en la figura 55. Podemos corroborar el efecto del ruido al ver que posee una diferencia significativa entre el estímulo control y el primer nivel de ruido. El efecto del nivel de ruido más alto decremento la magnitud de la corriente de sodio debido a la saturación de la capacidad de respuesta neuronal. Podemos concluir que el incremento de la corriente se debe al estímulo ruidoso que aplicamos. Con estos datos demostramos que existe un efecto positivo ante un nivel de ruido determinado y a niveles de ruidos altos existe

un efecto negativo en la amplitud de la corriente. A pesar de observar dos picos en donde la amplitud parece crecer, debemos enfatizar que el segundo pico de corriente no alcanza la corriente máxima que puede lograr esta neurona por lo que el primer nivel de ruido aplicado es el nivel que consideramos como nivel de ruido óptimo.

- **C-S03:** Los resultados de la neurona tres de la corteza somatosensorial primaria se observan en la figura 58. Con los resultados podemos concluir que existe un incremento en la corriente ante el cuarto nivel de estimulación ruidosa. De igual manera, concluimos que, ante el nivel de ruido más alto, la amplitud de la corriente decae a causa de la saturación de la capacidad responsiva neuronal, en otras palabras, el sistema recibe tanta información que los mecanismos de respuesta de la neurona son insuficientes por lo que el sistema no puede responder de forma proporcional a la estimulación ruidosa. Por lo que aseveramos que se evidencia el fenómeno de resonancia estocástica en la corriente de sodio.
- **C-S04:** Los resultados de la neurona cuatro de la corteza somatosensorial primaria se representan en la figura 70. Los datos nos confirman que, ante el tercer nivel de ruido ocurre una máxima amplitud y ante el cuarto y quinto nivel de ruido existe un decaimiento de la magnitud de la corriente.
- **C-S05:** Los resultados de la quinta neurona de la corteza somatosensorial primaria se observan en la figura 73. En esta neurona, el cuarto nivel de estimulación ruidosa provocó un aumento en la corriente de sodio. Ante el quinto nivel de ruido comienza el decaimiento de la amplitud de la corriente de sodio.
- **C-S06:** Los resultados de la sexta neurona de la corteza somatosensorial primaria se observan en la figura 76. Es evidente que el tercer nivel de

estimulación la corriente crece con respecto al estímulo control y alto.

- **C-S07:** Los resultados de la séptima neurona de la corteza somatosensorial primaria se observan en la figura 79. Al igual que la neurona 6, el tercer nivel de estimulación ruidosa causó un aumento en la corriente de sodio.
- **C-S08:** Los resultados de la octava neurona de la corteza somatosensorial primaria se observan en la figura 82. El crecimiento de la señal ante el tercer nivel de ruido puede deberse a una sincronía de la apertura de los canales de sodio o en su defecto a una mayor activación de canales debido a las fluctuaciones generadas por el estímulo ruidoso.

7.2.3 Canales dependientes de Voltaje

Nuestros resultados nos permiten especular acerca de la participación de los canales de sodio voltaje dependiente en el aumento de la magnitud de la corriente de sodio de una neurona piramidal ante un nivel óptimo de ruido.

La activación de los canales de sodio y otros canales dependientes de voltaje recae principalmente sobre la apertura de la compuerta de activación y el cierre de la compuerta de inactivación en respuesta a cambios del campo eléctrico de la membrana (Catterall, 2000).

El segmento transmembrana S4 funciona como sensor de voltaje. La despolarización de la membrana activa el segmento S4, el cual inicia un cambio conformacional en el canal, lo cual permite el paso de iones. La inactivación del canal ocurre pocos milisegundos después de su apertura. La rápida inactivación se debe a la unión de una compuerta intracelular hacia la apertura interna del poro del canal. Este mecanismo se conoce como el modelo de la bola y la cadena. En donde los dominios III y IV forman una compuerta de inactivación que se pliega en dirección al poro del canal.

Hasta nuestro conocimiento, no existe un trabajo de Resonancia Estocástica en donde se estudie el comportamiento de los canales de sodio dependientes de voltaje, o cómo está afectada la corriente de Sodio ante estímulos ruidosos. Existen trabajos previos de Bezrukov (1995 y 1997) que observan el efecto de ruido sobre un canal dependiente de voltaje constituido por el péptido alameticona. Por lo que, podemos aseverar que es el primero trabajo que demuestra la resonancia estocástica sobre las corrientes de sodio en una preparación de neurona *in vitro*.

Proponemos dos principales explicaciones sobre el comportamiento de la corriente ante los niveles de ruido. La primera explicación que proponemos es que el aumento de la magnitud de la corriente de sodio se debe a la sincronización de la actividad de los canales de sodio dependientes de voltaje, la cual es causada por el nivel de ruido óptimo. La segunda explicación que proponemos es que el aumento de la magnitud de la corriente de sodio se debe a una mayor cantidad de canales activados.

En ambas propuestas, el decaimiento de la amplitud de corriente de sodio a niveles de ruido alto se debe a que algunos canales dependientes de voltaje están siendo inactivados mucho antes de que la neurona sea estimulada con la rampa ascendente de voltaje. Este comportamiento nos daría una explicación de por qué la corriente de sodio es de menor magnitud ante ruidos de intensidad eléctrica muy altos.

A partir de los conocimientos de la activación de los canales dependientes de sodio se elaboraron modelos matemáticos (Hodgkin y Huxley), que describen el comportamiento de la apertura e inactivación de dichos canales. Se han elaborado modelaciones matemáticas relacionadas con el comportamiento neuronal para caracterizar la emergencia de la resonancia estocástica (Bulsara y cols. 1991; Lee y Kim, 1999; Pankratova y cols., 2005), apertura de canales iónicos (Bezrukov y Vodyanov., 1995 y 1997), entre otros. Esto nos da la oportunidad de elaborar una modelación matemática conforme a los resultados obtenidos de la estimulación

por una rampa de voltaje y así ejemplificar que la resonancia estocástica ocurre sobre las corrientes de sodio.

7.3 Eficiencia del efecto ruido eléctrico

Realizamos una estimación en porcentaje de los efectos positivos encontrados en trabajos anteriores del laboratorio al utilizar diferentes modalidades de ruido. Guillen (2014) trabajó con estimulación ruidosa auditiva y registró los potenciales provocados ante estímulos visuales. Encontró que un ruido auditivo óptimo amplifica los potenciales provocados del área visual. El porcentaje de incremento de los potenciales provocados ante ruido óptimo y ruido control fue del 47.107% de eficiencia.

Méndez-Fernández (2016) trabajó con ruido de tipo lumínico. Él estimuló ratones transgénicos Thy-ChR2-YFP en la corteza somatosensorial de los barriles. Observó que los ratones que presentaban el canal de rodopsina y al estimular con ruido lumínico, presentaban una mayor amplitud en la resonancia estocástica al compararlos con la respuesta obtenida de ratones de la cepa C57BL/6. Al calcular la eficiencia del ruido lumínico óptimo con respecto al ruido lumínico control, nos brinda un porcentaje del 51.6%.

En nuestro experimento, al calcular la eficiencia del ruido eléctrico, obtuvimos un porcentaje del 99.2% con respecto al ruido control. Esto nos demuestra que el ruido eléctrico tiene una mayor eficiencia de estimular grupos neuronales y amplificar las respuestas de la corteza cerebral. Por ello, la estimulación eléctrica ruidosa es un método ideal para futuros experimentos en búsqueda de la Resonancia estocástica en diferentes áreas de la corteza somatosensorial encargadas de recibir estímulos sensoriales.

7.4 Emergencia de la resonancia estocástica a lo largo del tiempo

El tiempo de estimulación es un factor esencial que se debe tener en cuenta para evaluar el fenómeno de la resonancia estocástica. En la figura 102 y en la figura 103 demostramos que, al incrementar los niveles de ruido y el tiempo de ejecución del paradigma experimental, es posible observar el fenómeno de resonancia estocástica de forma individual, es decir, en cada curva obtenida. Al realizar las pruebas estadísticas de las muestras con mayor número de ruidos y mayor tiempo de ejecución encontramos que no existe una diferencia significativa, esto es debido a la variabilidad del sistema que enmascara el fenómeno de la resonancia estocástica.

Nuestra sugerencia es efectuar el paradigma experimental en una ventana corta de tiempo para así evitar una variabilidad notoria en la respuesta del sistema.

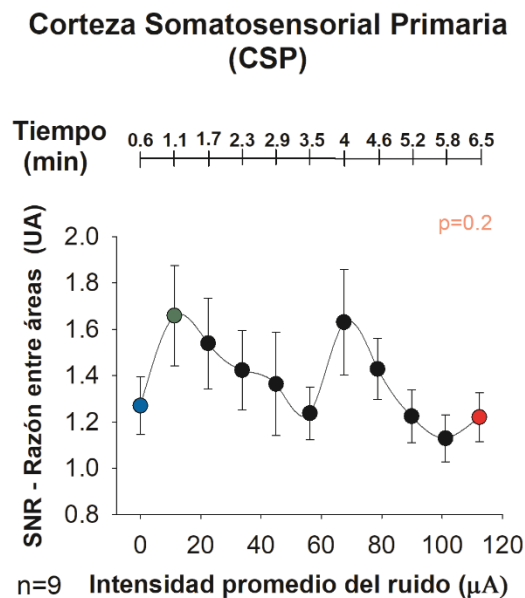


Figura 102.- Gráfica de la gran media de las SNRa de la corteza somatosensorial primaria contra nueve diferentes niveles de ruido.

Corteza Auditiva Primaria (CAP)

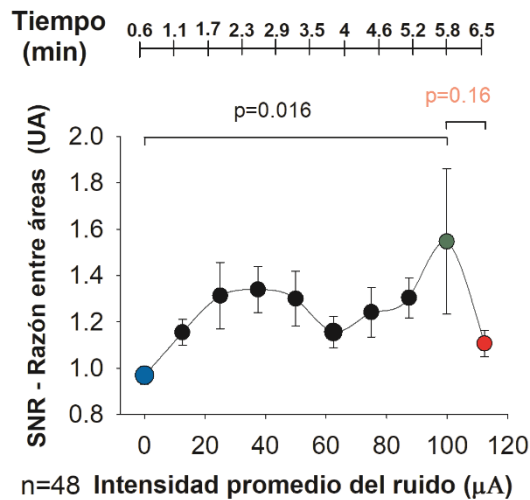


Figura 103.- Gráfica de la gran media de las SNRa de la corteza auditiva primaria contra nueve diferentes niveles de ruido.

7.5 Estimulación Eléctrica Transcraneal

La estimulación eléctrica transcraneal es una técnica no invasiva que funciona como tratamiento para ciertas enfermedades como: la reactivación de la región somatosensorial y motora después de un derrame cerebral (Schlaug y cols., 2008), para casos de depresión (Rigonatti y cols., 2008; Brunoni y cols., 2012), tratamiento para Alzheimer (Ferrucci y cols., 2008; Nardone y cols., 2012), tratamientos de epilepsia (Liebetanz y cols., 2006; Berényi y cols. 2012), tratamientos de Parkinson (Fregni y cols., 2006; Boggio y cols. 2006; Benninger y cols. 2010) y pruebas experimentales generalizadas (Lazarro y cols., 1998; Borchers y cols., 2012; Johnson y cols., 2013). La modalidad ruidosa que utilizamos tuvo como finalidad comprobar si el fenómeno de la resonancia estocástica reportado con la estimulación transcraneal eléctrica se debe a la estimulación directa del área cortical o en su defecto a la estimulación de órganos sensoriales que se encuentren alrededor del área deseada.

Con esta evidencia podemos confirmar que el estímulo transcraneal es un método efectivo para evaluar la resonancia estocástica (Van der Groen y Wenderoth., 2016). Podemos aseverar que los resultados de resonancia estocástica obtenidos mediante el estimulador transcraneal eléctrico se deben por la estimulación eléctrica sobre el área deseada y no son consecuencia de una estimulación periférica de otros órganos sensoriales como es la piel o artefactos provenientes de una estimulación muscular.

Estos resultados nos abren las puertas a evaluar el fenómeno de la resonancia estocástica con la estimulación de ruido eléctrico en diferentes modalidades sensoriales y describir los efectos del ruido eléctrico en diferentes estructuras anatómicas.

7.6 Resonancia en otras estructuras

La viabilidad del fenómeno con esta modalidad de estimulación eléctrica ruidosa, nos brinda la oportunidad de evaluar el fenómeno sobre los colículos superiores. Los resultados que obtendríamos, los podremos comparar con el trabajo realizado por Huidobro (2013). Huidobro concluyó que la estimulación visual ruidosa facilita los potenciales provocados auditivos y el ruido auditivo facilita los potenciales provocados visuales en los colículos superiores, por lo que sugiere que dichas estructuras emplean el ruido externo e interno para la integración multisensorial.

Creemos que esta nueva modalidad de ruido eléctrico puede ser benéfica para el sistema multisensorial. Podemos especular que al estimular cualquier subdivisión del colículo superior, se obtendrá un resultado similar.

7.7 Cambio de la excitabilidad

Como se muestra anteriormente, la estimulación eléctrica ruidosa es un método efectivo para observar beneficios en la captación de estímulos sensoriales. Pero existe un fenómeno similar, en el cual al agregar un estímulo ruidoso por 10 minutos se observa una amplificación máxima de la excitabilidad al pasar 60

minutos posteriores a la estimulación eléctrica (Terney y cols. 2008). Terney y colaboradores. (2008) utilizaron una estimulación eléctrica transcraneal con ruido aleatorio, en el cual el ruido consiste en las frecuencias altas de su espectro de potencia (101-640 Hz), y observaron un incremento en la excitabilidad corticoespinal.

Se registró la actividad neuronal cada 10 minutos después de la estimulación eléctrica ruidosa sobre la corteza de un paciente sano y observaron una máxima amplitud a los 60 minutos.

Este antecedente nos brinda la oportunidad de observar este fenómeno cuando se estimula directamente la corteza somatosensorial o auditiva con ruido eléctrico por 10 minutos y ver si la excitabilidad del sujeto experimental cambia después de un lapso de 60 minutos. Al igual podemos indagar en un doble fenómeno. Si al estimular de forma ruidosa por 10 minutos la corteza somatosensorial o auditiva, el fenómeno de la resonancia estocástica se altera al comparar con un registro control de resonancia estocástica previo a la estimulación ruidosa por el lapso de tiempo de 10 minutos.

7.8 Evaluación de la percepción durante procesos superiores.

La estimulación eléctrica ruidosa a un nivel óptimo puede ser benéfica para la toma de decisiones. Treviño, De la Torre-Valdovinos & Manjarrez (2016), utilizaron un estímulo visual ruidoso para mejorar la percepción visual motora en ensayos de puntos aleatorias en movimiento. Podemos suponer que, al utilizar el ruido eléctrico directamente sobre la corteza visual, podemos obtener resultados similares.

La estimulación optogenética es un método experimental ampliamente estudiado. Permite estimular de forma controlada el área neuronal. A pesar de que la estimulación eléctrica no es tan precisa. Existe el método de microestimulación, en el cual podemos limitar el área de estimulación. Dai y colaboradores (2014) utilizaron primates para evaluar ambos métodos de estimulación y comparar los

efectos en tareas de discriminación visuoespaciales. Los resultados demostraron que la optogenética es una estimulación alternativa para la estimulación eléctrica. Debido a su alta precisión, se proyecta utilizar la estimulación optogenética en células inhibitorias o en tratamientos con bases neurológicas de comportamiento o desordenes basados en dopamina.

Los resultados de las investigaciones sobre Resonancia Estocástica anteriormente descritas sugieren que el ruido mejora la integración sensorimotora dentro del cerebro humano, lo cual puede ser de gran ayuda en el diseño de interfaces ópticas humanas que ayuden a responder a estímulos visuales débiles o como terapia para individuos con umbrales sensoriales elevados, como personas de la tercera edad y pacientes con neuropatías periféricas. Así también como en el diseño de diferentes dispositivos en las áreas clínicas, telerobóticas y virtuales (Kitajo y cols. 2003; Collins e Imhoff, 1996).

8. Conclusiones

De acuerdo a los resultados obtenidos, concluimos que la adición de un nivel óptimo de ruido eléctrico sobre la corteza cerebral incrementa la relación señal ruido de los potenciales provocados corticales ante estímulos periódicos auditivos en el área auditiva y estímulos periódicos somatosensoriales en el área somatosensorial, vía el fenómeno de resonancia estocástica.

Por otra parte, los resultados obtenidos de los experimentos *in vitro* evidencian que la adición de un nivel óptimo de ruido eléctrico aumenta la amplitud de las corriente de Na^+ de neuronas piramidales de las cortezas primarias somatosensorial y auditiva.

9. Bibliografía

- Aihara, T., Kitajo, K., Nozaki, D., & Yumamoto, Y. (2010). How Does Stochastic Resonance work within the human brain? Psychophysics of internal and external noise. *Chemical Physics, Elsevier*.
- Álvarez, L., & Fajardo, D. (2002). Diseño y Desarrollo de una Práctica de Laboratorio. "Conceptos Básicos de Resonance Estocástica". *Revista Colombiana de Física*.
- André, V., Flores-Hernández, J., Cepeda, C., Starling, A., Nguyen, S., Lobo, M., . . . Mathern, G. (2004). NMDA Receptors Alterations in Neurons from Pediatric Cortical Dysplasia Tissue. *Oxford University Press*.
- Ávila-Ruiz, T., Carranza, V., Lopez-Lopez, G., Limón, D., Martínez, I., Flores, G., & Flores-Hernández, J. (2014). Chronic Administration of Nicotine Enhances NMDA-Activated Currents in the Prefrontal Cortex and Core Part of the Nucleus Accumbens of Rats. *Wiley Periodicals*.
- Beck, J. M., Ma, W. J., Kiani, R., Hanks, T., Churchland, A. K., Roitman, J., . . . Pouget, A. (2006). Probabilistic Population Codes for Bayesian Decision Making. *Neuron*.
- Bejjanki, V. R., Beck, J. M., Lu, Z.-L., & Pouget, A. (2011). Perceptual learning as improved probabilistic inference in early sensory areas. *Nature Neuroscience*.
- Benninger, D., Lomarev, M., Lopez, G., Wassermann, E., Li, X., Considine, E., & Hallett, M. (2010). Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.
- Benzi, R., Parisi, G., Sutera, A., & Vulpiani, A. (1981). Stochastic Resonance in climatic change. *Tellus*.
- Benzi, R., Sultera, A., & Vulpiani, A. (1981). The mechanism of Stochastic Resonance. *J. Phys. A: Math. Gen.* 14.
- Berényi, A., Belluscio, M., Mao, D., & Buzsáki, G. (2012). Closed-Loop Control of Epilepsy by Transcranial Electrical Stimulation. *Science AAAS*.
- Berényi, A., Bellusdo, M., Mao, D., & Buzsáki, G. (2012). Closed-Loop control of epilepsy by transcranial electrical stimulation. *Science*.
- Bermingham, N., Hassan, B. A., Price, S. D., Vollrath, M. A., Ben-Arie, N., Eatock, R. A., . . . Zoghbi, H. Y. (1999). Math 1: An Essential Gene for the Generation of Inner Ear Hair Cells. *Science*.

- Bezrukov, S. M., & Vodyanoy, I. (1997). Signal Transduction Across Alamethicin Ion Channels in the Presence of Noise. *Biophysical Journal*.
- Bezrukov, S., & Vodyanoy, I. (1995). Noise-induced enhancement of signal transduction across voltage-dependent ion channels. *Letters to Nature*.
- Boggio, P., Ferrucci, R., Rigonatti, S., Covre, P., Nitsche, M., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2006). Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*.
- Borchers, S., Himmelbach, M., Logothetis, N., & Karnath, H.-O. (2012). Direct electrical stimulation of human cortex—the gold standard for mapping brain functions? *Nature*.
- Bosman y cols. (2011). Anatomical pathways involved in generating and sensing rhythmic whisker movements. *Frontiers in Integrative Neuroscience*.
- Brunoni, A. R., Ferruci, R., Fregni, F., Boggio, P. S., & Priori, A. (2012). Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depressive disorder: A summary of preclinical, clinical and translational findings. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*.
- Buhmann, J., & Schulten, K. (1986). Influence of Noise on the Behaviour of an Autoassociative Neural Network. *American Institute of Physics. AIP Publishing*.
- Buhmann, J., & Schulten, k. (1987). Influence of Noise on the Function of a Physiological Neural Network. *Biological Cybernetics*.
- Bulsara, A. R., & Gammatoni, L. (1996). Tuning in to Noise. *Physics Today*.
- Bulsara, A., Jabobs, E., Zhou, T., Moss, F., & Kiss, L. (1991). Stochastic Resonance in a Single Neuron Model: Theory and Analog Simulation. *J. theor. Biol.*
- Calancie, B., Harris, W., Broton, J., Alexeeva, N., & Green, B. (1998). “Threshold-level” multipulse transcranial electrical stimulation of motor cortex for intraoperative monitoring of spinal motor tracts: description of method and comparison to somatosensory evoked potential monitoring. *Journal of Neurosurgery*.
- Carr, C. (2004). Timing is everything: organization of timing circuits in auditory and electrical sensory systems. *NIH public access*.
- Catterall, W. A. (2000). From Ionic Currents to Molecular Mechanisms: The Structure and Function of Voltage-Gated Sodium Channels. *Neuron*.

- Chapin, J. K., Sadeq, M., & Guise, J. L. (1987). Corticocortical Connections within the primary Somatosensory Cortex of the Rat. *The Journal of Comparative Neurology*.
- Collins, J., Imhoff, T., & Grigg, P. (1996). Noise-enhanced tactile sensation. *Nature*.
- Coppola, R., Tabor, R., & Buchsbaum, M. (1977). Signal to Noise Ratio and Response Variability Measurements in Single Trial Evoked Potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*.
- Dai, J., Brooks, D., & Sheinberg, D. (2014). Optogenetic and Electrical Microstimulation Systematically Bias Visuospatial Choice in Primates. *Elsevier*.
- Davies, F., Mantzaridis, H., Kenny, G., & Fisher, A. (1996). Middle latency auditory evoked potentials during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *Anaesthesia*.
- Di, S., & Barth, D. (1990). Topographic analysis of field potentials in rat vibrissa/barrel cortex. *Elsevier Science Publishers, Brain Research*.
- Diccionario de la Lengua Española. D.M.* (Vol. 6). (2007). Larousse.
- Dobelle, W., Mladejovsky, M., & Girvin, J. (1974). Artificial vision for the blind: Electrical stimulation of visual cortex offers hope for a functional prosthesis. *Science*.
- Douglass, J., Wilkens, L., Pantazelou, E., & Moss, F. (1993). Noise Enhancement of Information Transfer in Crayfish Mechanoreceptors by Stochastic Resonance. *Letter to Nature*.
- Dueñas, S., & Rudomin, P. (1988). Excitability changes of ankle extensor group Ia and Ib fibers during fictive locomotion in the cat. *Experimental Brain Research*.
- Enciclopédico D.* (Vol. 1). (2009). S.L. México: Larousse.
- Erzurumlu, R. S., Murakami, Y., & Rijli, F. M. (2010). Mapping the face in the somatosensory brainstem. *Macmillan Publishers Limited*.
- Faisal, A., Selen, L., & Wolpert, D. (2008). Noise in the Nervous System. *Nature Publishing Group*.
- Ferruci, R., Mameli, F., Guidi, I., Mrakic-Sposta, S., Vergari, M., Marceglia, S., . . . Priori, A. (2008). Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology*.
- Flores-Hernández, J., Hernandez, S., Snyder, G., Yan, Z., Fienberg, A., Moss, S., . . . Surmeier, D. (2000). D1 Dopamine Receptor Activation Reduces GABA-A

Receptor Currents in Neostriatal Neurons Through a PKA/DARPP-32/PP1 Signaling Cascade. *The American Physiological Society*.

- Freeman, S., & Sohmer, H. (1996). A comparison of forepaw and vibrissae somatosensory cortical evoked potentials in the rat. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, Elsevier.
- Fregni, F., Boggio, P., Santos, M., Lima, M., Vieira, A., Rigonatti, S., . . . Pascual-Leone, A. (2006). Noninvasive Cortical Stimulation with transcranial direct current stimulation in parkinson's disease. *Movement Disorders*.
- Games, K. D., & Winer, J. A. (1988). Layer V in rat auditory cortex: Projections to the inferior colliculus and contralateral cortex. *Elsevier. Hearing research*.
- Gammaitoni, L., Hänggi, P., Jung, P., & Marchesoni, F. (1998). Stochastic Resonance. *Review of Modern Physics. The American Physical Society*.
- Ghazanfar, A. A., & Nicolelis, M. A. (1999). Spatiotemporal Properties of Layer V Neurons of the Rat Primary Somatosensory Cortex. *Cerebral Cortex*.
- Gluckman, B., Netoff, T., Neel, E., Ditto, W., Spano, M., & Schiff, S. (1996). Stochastic Resonance in a Neural Network from Mammalian Brain. *Physical Society Physical Review Letters*.
- Gluckman, B., So, P., Netoff, T., Spano, M., & Schiff, S. (1998). Stochastic Resonance in Mammalian Neuroanl Networks. *Chaos*.
- Guillen, F. (2014). *Resonancia Estocástica Multisensorial en la corteza visual del cobayo*. Puebla: Tesis de Maestría. Instituto de Fisiología. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
- Haines, D. E. (2014). *Principios de Neurociencia. Aplicaciones básicas y clínicas*. Elsevier.
- Hämäläinen, H., Kekoni, J., Sams, M., Reinikainen, K., & Näätänen, R. (1989). Human somatosensory evoked potentials to mechanical pulses and vibration: contributions of SI and SII somatosensory cortices to P50 and P100 components. *Elsevier Scientific Publishers*.
- Hartmann, R., Sheperd, R., Heid, S., & Klinke, R. (1997). Response of the primary auditory cortex to electrical stimulation of the auditory nerve in the congenitally deaf white cat. *Hearing Research, Elsevier*.
- Heine, M., Ciuraszkiewicz, A., Voigt, A., Heck, J., & Bikbaev, A. (2016). Surface dynamics of voltage-gated ion channels. *Taylor & Francis*.
- Huidobro, N. (2013). *Resonancia Estocástica Multisensorial en los Colículos Superiores del Gato Descerebrado*. Puebla: Tesis de Maestría. Instituto de Fisiología. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

- Huidobro, N., De la Torre.Valdovinos, B., Linares, P., Flores-Hernández, J., Chavez-Sanchez, F., Mendez-Fernandez, A., . . . Manjarrez, E. (2015). Improving sensory responses in the brain by optogenetic noise photostimulation.
- Huidobro, N., Mendez-Fernandez, A., Mendez-Balbuena, I., Gutierrez, R., Kristeva, R., & Manjarrez, E. (2017). Brownian Optogenetic-Noise-Photostimulation on the Brain Amplifies Somatosensory-Evoked Field Potentials. *Frontiers in Neuroscience*.
- Jia, Y., Zheng, X.-p., Hu, X.-m., & Li, J.-r. (2001). Effects of colored noise on stochastic resonance in a bistable system subject to multiplicative and additive noise. *Physical Review*.
- Johnson, L., Wander, J., Sarma, D., Su, D., Fetz, E., & Ojemann, J. (2013). Direct electrical stimulation of the somatosensory cortex in humans using electrocorticography electrodes: a qualitative and quantitative report. *Journal of Neural Engineering*.
- Jung, P., & Shuai, J. (2001). Optimal sizes of ion channel clusters. *Europhysics Letters*.
- Kaas, J. H. (1989). The evolution of Complex Sensory Systems in Mammals. *J. exp. Biol.*
- Kilgard, M. P., & Merzenich, M. M. (1999). Distributed representation of spectral and temporal information in rat primary auditory cortex. *Elsevier Science*.
- Killackey, H. P. (1983). The somatosensory cortex of the rodent. *Elsevier Science Publishers*.
- Kim, B., Minnhagen, P., Kim, H., Choi, M., & Jeon, G. (2001). Double stochastic resonance peaks in systems with dynamic phase transitions. *Europhysics letters*.
- Kitajo, K., Nozaki, D., Ward, L., & Yamamoto, Y. (2003). Behavioral Stochastic Resonance within the human brain. *Physical Review Letters*.
- Knight, R. T., Brailowsky, S., Scabini, D., & Simpson, G. V. (1985). Surface Auditory Evoked Potentials in the Unrestrained rat: component definition. *Elsevier Scientific Publishers*.
- König, P., Engel, A., & Singer, W. (1996). Integrator or coincidence detector? The role of the cortical neuron revisited. *Viewpoint*.
- Kortelainen, J., Vipin, A., Yuan, T., Mir, H., Thakor, N., Al-Nashash, H., & All, A. (2014). Effect of isoflurane on somatosensory evoked potentials in a rat model. *IEEE*.

- Kublik, E., Musial, P., & Wróbel, A. (2001). Identification of principal components in cortical evoked potentials by brief surface cooling. *Elsevier Clinical Neurophysiology*.
- Lavallée, P., Urbain, N., Dufresne, C., Bokor, H., Acsády, L., & Deschênes, M. (2005). Feedforward Inhibitory Control of Sensory Information in Higher-Order Thalamic Nuclei. *The Journal of Neuroscience*.
- Lazzaro, V., Oliviero, A., Profice, P., Saturno, E., Pilato, F., Insola, A., . . . Rothwell, J. (1998). Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*.
- Lee, S.-G., & Kim, S. (1999). Parameter dependence of stochastic resonance in the stochastic Hodgkin-Huxley neuron. *Physical Review*.
- Levin, J. E., & Miller, J. P. (1996). Broadband neural encoding in the cricket cercal sensory system enhanced by stochastic resonance. *Letters to Nature*.
- Liebetanz, D., Klinker, F., Hering, D., Koch, R., Nitsche, M., Porschka, H., . . . Tergau, F. (2006). Anticonvulsant effects of transcranial direct-current stimulation (tDCS) in the rat cortical ramp model of focal epilepsy. *Blackwell Publishing*.
- Longtin, A. (2013). *Neural Noise*. Obtenido de Scholarpedia: http://www.scholarpedia.org/article/Neuronal_noise
- Lugo, E., Doti, R., & Faubert, J. (2008). Ubiquitous Crossmodal Stochastic Resonance in Humans: Auditory Noise Facilitates Tactile, Visual and Proprioceptive Sensations. *Plos one*.
- Lugo, J., Doti, R., & Faubert, J. (2012). Effective Tactile Noise Facilitates Visual Perception. *Brill*.
- MacDonald, S., Nyberg, L., & Bäckman, L. (2006). Intra-individual variability in behavior: links to brain structure, neurotransmission and neuronal activity. *Trend in Neurosciences*.
- Mainen, Z., & Sejnowski, T. (1995). Reliability of spike timing in neocortical neurons. *Science*.
- Manjarrez, E., Mendez, I., Martínez, L., Flores, A., & Mirasso, C. (2007). Effects of Auditory Noise on the Psychophysical Detection of Visual Signal: Cross-modal Stochastic Resonance. *Neuroscience Letters*.
- Manjarrez, E., Mendez-Balbuena, I., Schulte-Mönting, J., Huethe, F., Tapia, J., Hepp-Reymond, M., & Kristeva, R. (2012). Improved Sensorimotor Performance Via Stochastic Resonance. *Journal of Neuroscience*.

- Manjarrez, E., Rojas-Piloni, G., Méndez, I., & Flores, A. (2003). Stochastic Resonance Within the Somatosensory System: Effects of Noise on Evoked Field Potentials Elicited by Tactile Stimuli. *Journal of Neuroscience*.
- McDonell, M., & Abbott, D. (2009). What is Stochastic Resonance? Definitions, Misconceptions, Debates, and Its Relevance to Biology. *OPEN ACCESS*.
- Méndez Fernández, A. (2016). *Efectos de fotoestimulación optogenética ruidosa en la corteza de los barriles sobre la amplitud de los potenciales provocados somatosensoriales en el ratón transgénico Thy-ChR2-YFP*. Puebla: Tesis de Licenciatura. Instituto de Fisiología. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
- Méndez-Balbuena, I., Huidobro, N., Silva, M., Flores, A., Trenado, L., Quintanar, L., . . . Manjarrez, E. (2015). Effect of Mechanical Tactile Noise on the Amplitud of Visual Evoked Potential: Multisensory Stochastic Resonance.
- Nardone, R., Bergmann, J., Christova, M., Caleri, F., Tezzon, F., Ladurner, G., . . . Golaszewski, S. (2012). Effect of transcranial brain stimulation for the treatment of Alzheimer disease: A review. *Hindawi Publishing Corporation*.
- Nowak, L., & Bullier, J. (1997). Axons, but not cell bodies, are activated by electrical stimulation in cortical gray matter I. *Brain Research*.
- Nowak, L., & Bullier, J. (1998). Axons, but not cell bodies, are activated by electrical stimulation in cortical gray matter II. *Brain Research*.
- Pankratova, E., Polovinkin, A., & Moselkilde, E. (2005). Resonant activation in a stochastic Hodgkin-Huxley model: INterplay between noise and suprathreshold driving effects. *The European Physical Journal B*.
- Patestas. (2016). *A textbook of Neuroanatomy*. Wiley-Blackwell.
- Pei, X., Wilkens, L. A., & Moss, F. (1996). Light Enhances Hydrodynamic Signaling in the Multimodal Caudal Photoreceptor Interneurons of the Crayfish. *Journal of Neurophysiology*.
- Penfield, W., & Boldrey, E. (1937). Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Oxfordjournals*.
- Petersen. (2007). The Functional Organization of the Barrel Cortex. *Neuron*.
- Petersen, R., Panzeri, S., & Diamond, M. (2001). Population coding of stimulus location in rat somatosensory cortex. *Neuron*.
- Picton, T., Hillyard, S., Krausz, H., & Galambos, R. (1973). Human Auditory Evoked Potentials. I: Evaluation of Components. *Elsevier Scientific Publishing Company*.

- Polley, D. B., Read, H. L., Storace, D. A., & Merzenich, M. M. (2007). Multiparametric Auditory Receptive Field Organization Across Five Cortical Fields in the Albino Rat. *J. Neurophysiol.*
- Purves. (2015). *Neurociencia*. Editorial Médica Panamericana.
- Rank Jr., J. (1975). Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Research, Elsevier Scientific Publishing Company.*
- Rigonatti, S., Boggio, P., Myczkowski, M., Otta, E., Fiquer, J., Ribeiro, R., . . . Fregni, F. (2008). Transcranial direct stimulation and fluoxetine for the treatment of depression. *European psychiatry.*
- Romanski, L. M., & LeDoux, J. E. (1993). Organization of Rodent Auditory Cortex: Anterograde Transport of PHA-L from MGv to Temporal Neocortex. *Cerebral Cortex.*
- Roncagliolo, M., Benítez, J., & Eguibar, J. (2000). Progressive Deterioration of Central Components of Auditory Brainstem Responses during Postnatal Development of the Myelin Mutant taiep Rat. *Neuro-Otology.*
- Rothwell, J., Burke, D., Hicks, R., Stephen, J., Woodforth, I., & Crawford, M. (1994). Transcranial electrical stimulation of the motor cortex in man: further evidence for the site of activation. *Journal of Physiology.*
- Rudomin, P., & Dutton, H. (1967). Effects of presynaptic and postsynaptic inhibition on the variability of the monosynaptic reflex. *Nature.*
- Salinas, E. (2006). Noisy Neurons can certainly compute. *Nature Neuroscience.*
- Sally, S. L., & Kelly, J. B. (1988). Organization of Auditory Cortex in the Albino Rat: Sound Frequency. *Journal of Neurophysiology.*
- Schmid, G., Goychuk, I., & Hänggi, P. (2001). Stochastic resonance as a collective property of ion channel assemblies. *Europhysics Letters.*
- Schmid, G., Goychuk, I., & Hänggi, P. (2001). Stochastic resonance as a collective property of ion channel assemblies. *Europhysics Letters.*
- Schmid, G., Goychuk, I., & Hänggi, P. (2003). Channel noise and synchronization in excitable membranes. *Elsevier Science B.V.*
- Sclaug, G., Renga, V., & Nair, D. (2008). Transcranial Direct Current Stimulation in Stroke Recovery. *Neurological Review.*
- Shannon, C. E. (1998). Communication in the Presence of Noise. *Proceedings of the IEEE.*
- Simons, D. J. (1978). Response Properties of Vibrissa Units in Rat S1 Somatosensory Neocortex. *Journal of Neurophysiology.*

- Stacey, W. C., & Durand, D. M. (2000). Stochastic Resonance Improves Signal Detection in Hippocampal CA1 Neurons. *The American Physiological Society*.
- Stava, E., Choi, S., Kim, H.-S., & Blick, R. H. (2012). On-Chip Stochastic Resonance of Ion Channel Systems With Variable Internal Noise. *IEEE Transactions on NanoBioscience*.
- Stein, R., Gossen, R. E., & Jones, K. (2005). Neuronal variability: noise or part of the signal? *Nature Reviews*.
- Terney, D., Chaieb, L., Moliadze, V., Antal, A., & Paulus, W. (2008). Increasing Human Brain Excitability by Transcranial High-Frequency Random Noise Stimulation. *The Journal of Neuroscience*.
- Thornton, C., & Sharpe, R. (1998). Evoked responses in anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*.
- Tischer, D., & Weiner, O. (2014). Illuminating cell signaling with optogenetic tools. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*.
- Trageser, J., Burke, K., Masri, R., Li, Y., Sellers, L., & Keller, A. (2006). State-Dependent Gating of Sensory Inputs by Zona Incerta. *J. Neurophysiol.*
- Treviño, M., De la Torre-Valdovinos, B., & Manjarrez, E. (2016). Noise Improves Visual Motion Discrimination via a Stochastic Resonance-Like Phenomenon. *Frontiers*.
- Tye, K., & Deisseroth, K. (2012). Optogenetic investigation of neuronal circuits underlying brain disease in animal models. *Nature Reviews Neuroscience*.
- Usher, M., & Feinglod, M. (2000). Stochastic Resonance in the speed of memory retrieval. *Biological Cybernetics*.
- Van der Groen, O., & Wenderoth, N. (2016). Transcranial Random Noise Stimulation of Visual Cortex: Stochastic Resonance Enhances Central Mechanisms of Perception. *The Journal of Neuroscience*.
- Whitaker, W., Clare, J., Powell, A., Hua Chen, Y., Faul, R., & Emson, P. (2000). Distribution of Voltage-Gated Sodium Channel α -Subunit and β -Subunit mRNAs in Human Hippocampal Formation, Cortex, and Cerebellum. *The journal of comparative neurology*.
- Woolsey, T. A., & Van Der Loos, H. (1970). The Structural Organization of Layer IV in the Somatosensory Region (S1) of Mouse Cerebral Cortex. *Brain Research*.